



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**Leku Paricalcitol Fresenius**  
**(Paricalcitolum)**  
**we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności**  
**przystalczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10**  
**N25.8)” w ramach programu lekowego**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-33/2014

Data ukończenia: 11 grudzień 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Fresenius Medical Care Polska S.A..

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Fresenius Medical Care Polska S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Fresenius Medical Care Polska S.A.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**AWMSG** (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*)

**Ca** – wapń,

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CIN** - cynakalceol

**CMA** (ang. *cost-minimisation analysis*) - analiza minimalizacji kosztów

**i.v.** – dożylnie (łac. *in venae*),

**iPTH** – natywny parathormon (ang. *intact Parathyroid Hormone*),

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LYG** (ang. *life years gained*) - zyskane lata życia

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) - Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**PAR** - parykalcytol

**PBAC** (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) - Australijski Komitet ds. Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych

**PChN** – przewlekła choroba nerek

**PICO** (ang. *population, intervention, comparator, outcome*) - określenie kryteriów włączenia dla populacji, interwencji, komparatora i punktu końcowego

**PNN** – przewlekła niewydolność nerek (5. Stadium PChN),

**PTH** - parathormon (ang. *Parathyroid Hormone*),

**QALY** (ang. *quality-adjusted life year*) – liczba lat życia skorygowana jego jakością

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**SHPT** – (ang. *secondary hyperparathyroidism*) wtórna nadczynność przytarczyc

**SMC** (ang. *Scottish Medicines Consortium*) Szkockie Konsorcjum Medyczne

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TLV** (szwedz. *Tandvårdsoch läkemedelsförmånsverket*) – Szwedzka Agencja ds. produktów farmaceutycznych i stomatologii

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WNP** - Wtórna nadczynność przytarczyc

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	13
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów .....	14
Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów.....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	35
<b>3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa</b> .....	<b>41</b>
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	44
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	44
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>46</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	46
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	46
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	50
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	52

---

<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>53</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	56
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	56
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	57
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	58
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>59</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>59</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	60
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	61
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>61</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>63</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>68</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>70</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

07.10.2014; MZ-PLA-4610-18-2/AD/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum), 5 µg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek, kod EAN: 5909990942060

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego**
- lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Fresenius Medical Care Polska S.A., ul. Krzywa 13, 60-118 Poznań, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg v.d.H.  
Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. – Zemplar

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Amgen Europe B.V., Minervum 7061 4817, ZK Breda Holandia – Mimpara (Cynakalcet)

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 8 października 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 października 2014 r., pismo znak MZ-PLR-4610-18-2/AD14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego:

- Paricalcitol Fresenius (Paracalcitolum), 5 µg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek, kod EAN: 5909990942060; we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego

Wraz z pismem zlecającym przekazano komplet analiz HTA:

- Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. [REDACTED] Warszawa 2014
- Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Warszawa 2014
- Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED] Warszawa 2014

Pismem z dnia 13 listopada 2014 (znak pisma: MZ-PLR-4610-567(2)/BR/2014) Ministerstwo Zdrowia przekazało firmie Fresenius Medical Care Polska S.A. wezwanie do uzupełnienia wniosku ze względu na stwierdzone niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia. W odpowiedzi na wezwanie firma Fresenius Medical Care Polska S.A. pismem z dnia 26 października 2014 r. przekazała wyjaśnienia wraz z Aneksami do raportów HTA. W Aneksie tym zawarto doprecyzowanie kryteriów włączenia publikacji w zakresie populacji oraz punktów końcowych. W opisie dot. kryteriów włączenia zadeklarowano, że do przeglądu kwalifikują się wszystkie punkty końcowe, bez żadnych ograniczeń. W otrzymanych minimalnych dalej nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych, więc wymóg należy uznać za niespełniony. Po zapoznaniu się z nieuwzględnionymi punktami końcowymi oraz z wyjaśnieniami firmy zawartymi w aneksie (patrz tabela 12), w ocenie Agencji nie mają one wpływu na wnioskowanie o skuteczności klinicznej.

Przedstawiono również obszernie uzasadnienie dla zastosowania techniki minimalizacji kosztów w ramach analizy ekonomicznej. Opracowanie obejmowało przegląd publikacji na podstawie, których możliwe było wnioskowanie o wpływie wielkości iPTH na długość przeżycia pacjentów. Agencja zgadza się z uzasadnieniem wnioskodawcy dla przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, szerzej odniesiono się do tego zagadnienia przy ocenie metodyki analizy (patrz: Tabela 30). W związku z przyjęciem argumentacji odnośnie do wybranej techniki analizy ekonomicznej, wnioskodawca nie jest zobowiązany do spełnienia wymogu oszacowania progowej ceny zbytu netto oraz zmiany horyzontu czasowego, wskazanych w wymaganiach minimalnych. Natomiast, Agencja podtrzymuje swoje stanowisko, że analiza wrażliwości powinna zawierać więcej wariantów, w których ustalane było dawkowanie parykalcytolu. Szczegółowe uwagi przedstawiono w ocenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Paricalcitol innego podmiotu odpowiedzialnego był już przedmiotem oceny Rady Przejrzystości i uzyskał negatywną rekomendację. Uzasadnieniem dla takiego stanowiska była niska wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP Nr 127/2012 z dnia 19 listopada 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Zemplar (Paricalcitol) <u>Uzasadnienie:</u>	<u>Zalecenia:</u> nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zemplar <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady, iż

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 117/2012 z dnia 19 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zemiplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”</p>	<p>Paricalcitol skutecznie obniża stężenie parathormonu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą. Oceniana technologia jest przypuszczalnie porównywalna w zakresie skuteczności klinicznej z refundowanym w Polsce cynakalcetem, stosowanymi w drugiej linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. Przedstawiona przez producenta analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet jest mało wiarygodna.</p>	<p>oceniana interwencja charakteryzuje się porównywalną skutecznością w zakresie skuteczności klinicznej z refundowanym w Polsce w ramach programu terapeutycznego cynakalcetem, stosowanym w drugiej linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc.</p> <p>Jednocześnie, Prezes Agencji podziela opinię Rady Przejrzystości, iż refundowanie ocenianej technologii medycznej można uznać za niezasadne w świetle zidentyfikowanych sprzeczności między złożonymi analizami wnioskodawcy a projektem programu lekowego w przyjętym kształcie. Jedyne odnalezione badanie dokumentujące skuteczność kliniczną parykalcytolu w przedmiotowym wskazaniu, w bezpośrednim porównaniu do alternatywnej opcji terapeutycznej, różni się w kwestii populacji pacjentów oraz dawkowania od wnioskowanego programu.</p> <p>W świetle wskazanych przez wnioskodawcę oraz AOTM ograniczeń wnioskowanie na podstawie wyników przekazanej Agencji analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet obciążone jest dużym stopniem niepewności.</p>
--	--	---

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej był lek cynakalcet, dla którego wydano 2 stanowiska oraz 1 uchwałę. Cynakalcet otrzymał negatywną opinię do finansowania w ramach wykazu leków refundowanych, jednak Rada rekomendowała finansowanie go w ramach programu terapeutycznego z uwagi na konieczność ścisłego przestrzegania wskazań oraz monitorowanie terapii.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Mimpara (cynakalcet)</b>			
Zmiana warunków realizacji świadczenia, terapeutyczny program zdrowotny „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa”	Stanowisko RK nr. 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.  Rekomendacja nr 43/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r.	<u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie programów zdrowotnych: Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych.....”  <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad i zostały pozytywnie zaopiniowane przez RK. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.	<u>Zalecenie:</u> rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego,  <u>Uzasadnienie:</u> Przyjęcie proponowanych zmian warunków realizacji świadczenia może spowodować poprawę dostępności do leczenia onkologicznego dla chorych wymagających niestandardowej terapii substancjami, które nie znajduje się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.
Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą.	Stanowisko RK nr. 9/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych cynakalcetu (Mimpara)  <u>Uzasadnienie:</u> Cynakalcet skutecznie obniża poziom parathormonu, fosforanów i wapnia u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i w przypadku niemożności usunięcia przytarczyc jest jedyną opcją terapeutyczną. Jednakże jego stosowanie wymaga ścisłego przestrzegania wskazań oraz monitorowania, głównie ze względu na częste występowanie obniżonego poziomu wapnia we krwi i możliwość zbyt dużego spadku stężenia PTH we krwi. Dostępne dowody naukowe nie wykazują efektywności leczenia cynakalcetem w odniesieniu do twardych punktów końcowych. Wpływ terapii na ryzyko zgonu był nieistotny statystycznie i klinicznie. Przedstawiona analiza ekonomiczna jest niewiarygodna i nie pozwala na wyciągnięcie nawet szacunkowych wniosków na temat kosztowej efektywności terapii cynakalcetem.	Brak

		<b>Dodatkowe uwagi Rady:</b> Zdaniem Rady celowe mogłoby być rozważenie możliwości finansowania ze środków publicznych leczenia cynakalcetem w przypadkach, w których jest to jedyna opcja terapeutyczna, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zapewniłby ściśle przestrzeganie wskazań oraz monitorowanie terapii.	
Świadczenie odrębnie kontraktowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą.	Uchwała RK nr. 38/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r.	<b>Zalecenia:</b> <u>rekomenduje</u> Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych cynakalcetu (Mimpara®) <b>Uzasadnienie:</b> Wykazano, że cynakalcet istotnie zmniejszał ryzyko paratyroidektomii, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złamań w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wpływał także na obniżenie poziomu parathormonu, wapnia i fosforu we krwi. Pomimo wątpliwości dotyczących wiarygodności i precyzji kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (prawdopodobne znaczne niedoszacowanie kosztów inkrementalnego efektu zdrowotnego mierzonego za pomocą QALY) Rada Konsultacyjna uznała, że korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą są dobrze udokumentowane i na tyle istotne, że uzasadniają finansowanie ze środków publicznych.	Brak

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10 wskazany przez wnioskodawcę: N25.8 - Inne zaburzenia wynikające z upośledzonej czynności cewek nerkowych.

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) to przeważnie odwracalne zaburzenie wydzielania parathormonu (PTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, polegające na jego zwiększonej sekrecji. Stan ten występuje wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc spowodowanego obniżeniem stężenia tego jonu w surowicy krwi. Wtórna nadczynność przytarczyc jest najczęściej spotykana u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (Szczeklik 2011).

### Epidemiologia

WNP występuje w zasadzie u wszystkich osób z GFR  $\leq 60$  ml/min co odpowiada 3, 4 i 5 stadium PChN. Liczba pacjentów w Polsce w 2008 poddawanych dializoterapii wynosiła ogółem 15 800, z czego 14 777 leczono hemodializą (HD) a 1 022 dializą dootrzewnową (DO) (Rutkowski 2010). Według danych pochodzących z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce”, na przestrzeni lat 1986-2008 zauważalny był w Polsce wzrost liczby pacjentów poddanych leczeniu nerkozastępczemu, który na początku omawianego okresu kształtował się na poziomie 17 osób na milion mieszkańców i systematycznie rósł do wartości 130 osób na milion mieszkańców Polski w 2008 roku. 51% pacjentów miało poziom PTH w surowicy większy niż 300 pg/ml, co wskazuje na wtórną nadczynność przytarczyc. Dane pochodzące z Polskiego Rejestru Nefrologicznego wskazują, że jedynie 24% chorych dializowanych ma pożądane wartości PTH, natomiast około 30% pacjentów miało istotnie podwyższone wartości parathormonu (>500 pg/ml), wskazujące na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc (Szczeklik 2011).

### Etiologia i patogeneza

Wtórna nadczynność przytarczyc spowodowana jest najczęściej przez hipokalcemię – u dorosłych głównie z powodu podwyższonego poziomu fosforu w surowicy i innych mechanizmów w ostrej i przewlekłej chorobie nerek. Sporadycznie WNP rozwija się w konsekwencji mutacji inaktywującej receptora wapniowego (u chorych z rodzinną hiperkalcemią hipokalciiuryczną) lub blokadą tego receptora przez swoiste przeciwciała (Szczeklik 2011).

Hipokalcemia jest spowodowana hiperfosfatemią, opornością kości na działanie PTH oraz niedoborem i zaburzeniami metabolizmu witaminy D. Powoduje ona nasilenie wydzielania PTH, który nasila osteolizę, wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych oraz wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego.

Hiperfosfatemia powstaje w wyniku upośledzonego wchłaniania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego uwalniania z kości pod wpływem PTH. Zwiększony poziom fosforu w surowicy wpływa hamująco na wytwarzanie kalcytriolu oraz pobudza przytarczycy do wydzielania PTH.

Wpływ na rozwój WNP ma również niedobór kalcytriolu, który hamuje bezpośrednio wydzielanie PTH przez przytarczycę i uwrażliwia je na hamujące działanie wapnia (Szczeklik 2011).

### Obraz kliniczny

Wtórna nadczynność przytarczyc rozwija się u niemal wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą niewydolnością nerek (Szczeklik 2011, Coladonato 2002). Większość z nich nie wykazuje objawów dzięki skutecznemu leczeniu zachowawczemu. U niektórych powstaje jednak ciężka postać osteodystrofii nerkowej z szybką przemianą kostną (tzw. włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości). Wtórna nadczynność przytarczyc nie ma specyficznych objawów. Podobne dolegliwości mogą występować w osteodystrofii nerkowej z wolną przemianą kostną (adynamiczna choroba kości). Chorzy skarżą się na bóle kostno-stawowe, osłabienie siły mięśniowej (manifestujące się zwłaszcza trudnościami w chodzeniu), niekiedy uporczywy świąd. Ponadto ocenia się, że w przebiegu WNP u 10-20% chorych występują patologiczne złamania kości. (Sherrard 1993). Rzadziej spotykane są powikłania takie jak zapalenia okołostawowe, zerwania ścięgien (Szczeklik 2011). Złogi soli wapnia stwierdzane w tkankach miękkich wokół stawów mogą tworzyć bolesne guzy sięgające 20 cm średnicy. Inne typowe miejsca wytrącania się złogów wapniowych to ściany naczyń krwionośnych i zastawki serca (Kokot 2000).

### Diagnostyka

Rozpoznanie wtórnej nadczynności przytarczyc dokonuje się na podstawie oceny poziomu parathormonu (PTH) w surowicy. Prawidłowe wartości dla osób zdrowych zawierają się w przedziale 10-60 pg/ml. U chorych z przewlekłą chorobą nerek, w celu zapewnienia prawidłowego obrotu kostnego, konieczne jest utrzymywanie stężenia PTH na wyższym poziomie, zależnym od stadium przewlekłej choroby nerek. Dla stadium 5 zalecany zakres mieści się w granicach 150-300 pg/ml. Zgodnie z nowymi wytycznymi KDIGO, u pacjentów w 5 stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych dializom zaleca się utrzymywanie poziomu PTH w granicach od 2 do 9-krotności górnej granicy normy. Wzrost stężenia parathormonu powyżej 450 pg/ml, jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc (Coladonato 2002, NHANES III).

Diagnostyka biochemiczna zalecana u chorych z PChN obejmuje także okresowe oznaczenia stężenia wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy krwi. Dodatkowe badania zalecane w przypadku niejednoznacznego obrazu zaburzeń obejmują ocenę stężenia witaminy D (25-hydroksypochodnej i ewentualnie — w zależności od możliwości — kalcytriolu) oraz różnych osoczowych wskaźników przemiany kostnej (Nowicki 2009).

### Leczenie i cele leczenia

We wtórnej nadczynności przytarczyc stosuje się leczenie przyczynowe (leczenie PChN) a jeśli nie jest to możliwe - leczenie objawowe:

- węglan wapnia lub octan wapnia (nieдоступny w Polsce),
- aktywne metabolity witaminy D lub jej analogi,
- niewapniowe związki chelatujące fosforany w przewodzie pokarmowym (węglan sewelameru lub węglan lantanu, wodorotlenek glinu),
- kalcymimetyki (cynakalcet).

Ważne jest również ograniczenie spożywania pokarmów zawierających fosforany. Leczenie aktywnymi metabolitami witaminy D podejmowane jest tylko wtedy, gdy stężenia fosforanów i wapnia oraz ich iloraz są właściwe, w przeciwnym wypadku może dojść do zwapnień pozakostnych.

Nadzorowanie prawidłowości leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc polega przede wszystkim na częstym oznaczaniu stężeń wapnia i fosforanów w surowicy krwi (Szczeklik 2011).

W przypadku, gdy pomimo zastosowania prawidłowego leczenia farmakologicznego objawy kliniczne ulegają zaostrzeniu, rozważane jest przeprowadzanie operacyjnego usunięcia przytarczyc (całkowitej lub częściowej paratyreoidektomii) (Sherrard 1993).

### Przebieg naturalny i rokowanie

Wtórna nadczynność przytarczyc jest chorobą postępującą. W miarę jej trwania dochodzi do zmniejszenia wrażliwości receptorów wapniowych, skutkiem czego do zahamowania syntezy i wydzielania PTH niezbędne stają się coraz wyższe stężenia wapnia.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Program Terapeutyczny. Załącznik nr 42 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 rok

WNP związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych oraz wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia, na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych (tj. odkładaniu się depozytów wapniowo-fosforanowych w tkankach). Powstają one m.in. w naczyniach krwionośnych (zwłaszcza tętnicach), nerkach, sercu, zastawkach serca (głównie mitralnej), mięśniach szkieletowych (Blacher 2001, Goodman 2001). Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami PTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca (Szczeklik 2011, Coladonato 2002).

Na skutek zwapnień tętnic małego i średniego kalibru oraz nacieków przez neutrofile, limfocyty i makrofagi u około 4% chorych powstają ogniska martwicy skóry i tkanki podskórnej opuszek palców, ud, pośladków, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji (Meissner 2006).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Paricalcitol Fresenius, 5 µg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek, kod EAN: 5909990942060
Substancja czynna	parykalcytol
Droga podania	dożylnie (i.v.)
Mechanizm działania	Parykalcytol jest syntetycznym analogiem witaminy D. Wybiórczo aktywuje receptory witaminy D (VDR) w przytarczycach oraz receptory wrażliwe na wapń (CaSR). Parykalcytol hamuje proliferację w przytarczycach oraz zmniejsza syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH) przez co zmniejsza stężenie PTH bez znaczącego wpływu na stężenie wapnia i fosforu w surowicy. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również<sup>2</sup>:

- Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 2 µg/ml, 1 amp. 1 ml/ 1 fiole. 1 ml/ 5 amp. 1 ml/ 5 fiole. 1 ml;
- Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml, 1 amp. 1 ml/ 1 amp. 2 ml/ 1 fiole. 1 ml/ 1 fiole. 2 ml/ 5 amp. 1 ml/ 5 amp. 2 ml/ 5 fiole. 2 ml

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	07.02.2012
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	j.w.
Wnioskowane wskazanie	"Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych"
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<b>1) Dawkę początkową należy obliczyć na podstawie początkowego stężenia parathormonu (PTH) na podstawie następującego wzoru:</b> <b>Dawka początkowa w mikrogramach:</b> = początkowe stężenie natywnego PTH w pmol/l / 8 lub = początkowe stężenie natywnego PTH w pg/l / 80 i podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie dializy. Maksymalna dawka podawana bezpiecznie w badaniach klinicznych wynosiła do 40 mikrogramów. <b>2) Dostosowywanie dawki</b> Obecnie uważa się, że docelowy zakres stężeń PTH u poddawanych dializie pacjentów ze

<sup>2</sup> Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

	<p>schyłkową niewydolnością nerek nie powinien przekraczać 1,5 do 3 razy górnej granicy normy dla natywnego PTH (iPTH) u osób bez mocznicy, 15,9 do 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml). Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego skorygowanego iloczynu Ca x P powyżej 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie produktu do czasu powrotu do normy tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W tabeli poniżej podano wskazówki dotyczące dostosowywania dawki produktu:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Proponowane schematy dawkowania (dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)</th> </tr> <tr> <th>Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych</th> <th>Dostosowanie dawki parykalcytolu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bez zmian lub zwiększone</td> <td rowspan="2">Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszone o &lt; 30%</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszone o ≥ 30%, ≤ 60%</td> <td>Nie zmieniać</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszone o &gt; 60%</td> <td rowspan="2">Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów</td> </tr> <tr> <td>iPTH &lt; 15,9 pmol/l (150 pg/ml)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Po ustaleniu dawki, stężenie wapnia i fosforanów w surowicy należy oznaczać co najmniej raz w miesiącu. Zaleca się oznaczanie stężenia natywnego PTH w surowicy co trzy miesiące. W okresie dostosowywania dawki parykalcytolu badania laboratoryjne należy wykonywać częściej.</p>	Proponowane schematy dawkowania (dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)		Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowanie dawki parykalcytolu	Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów	Zmniejszone o < 30%	Zmniejszone o ≥ 30%, ≤ 60%	Nie zmieniać	Zmniejszone o > 60%	Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów	iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)
Proponowane schematy dawkowania (dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)													
Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowanie dawki parykalcytolu												
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów												
Zmniejszone o < 30%													
Zmniejszone o ≥ 30%, ≤ 60%	Nie zmieniać												
Zmniejszone o > 60%	Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów												
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)													
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Brak												
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na parykalcytol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zatrucie witaminą D. Hiperkalcemia.												
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE												

Paricalcitol jest zarejestrowany pod różnymi nazwami handlowymi przez FDA we wskazaniu: zapobieganie oraz leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Lek dostępny bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)
<b>Cel programu</b>	1. Osiągnięcie parametrów biochemicznych zalecanych przez KDOQI: stężenie iPTH – 150-300 pg/ml, stężenie Ca - 8,4-9,5 mg/dl, P - 3,5-5,5 mg/dl oraz iloczynu Ca i P poniżej 55 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> , 2. Zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu powikłań mineralno-kostnych, konieczności paratyreoidektomii, powikłań sercowo-naczyniowych, 3. Poprawa jakości życia, 4. Zmniejszenie śmiertelności,
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	1. Wtórna nadczynność przytarczyc; 2. Długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek; 3. Przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyreoidektomii);

	4. Stężenie iPTH > 500pg/ml														
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	1. Osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation); 2. Przeszczepienie nerki; 3. Nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze; 4. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia														
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><b>Dawkowanie parykalcytolu</b> Dawkę parykalcytolu oblicza się na podstawie oznaczonego stężenia iPTH zgodnie z poniższym wzorem: Dawka początkowa (µg) = <math>\frac{\text{początkowe stężenie iPTH (pmol/l)}}{8}</math></p> <p><b>lub</b></p> <p>Dawka początkowa (µg) = <math>\frac{\text{początkowe stężenie iPTH (pg/ml)}}{80}</math></p> <p>Lek podaje się we wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie podczas dializy. W celu osiągnięcia najlepszych efektów terapeutycznych, dawkę należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wyników badań biochemicznych – poziomu natywnego PTH. Dostosowywanie dawki powinno odbywać się w odstępach 2-4 tygodniowych, zgodnie z poniższym schematem:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Proponowany schemat dostosowywania dawki (w odstępach co 2-4 tygodnie)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych:</b></td> </tr> <tr> <td>bez zmian lub zwiększone</td> <td>zwiększyć dawkę o 2-4 µg</td> </tr> <tr> <td>zmniejszone o &lt; 30%</td> <td>µg</td> </tr> <tr> <td>zmniejszone w przedziale 30%-60%</td> <td>nie zmieniać dawki</td> </tr> <tr> <td>zmniejszone o &gt;60%</td> <td>zmniejszyć dawkę o 2-4 µg</td> </tr> <tr> <td>iPTH &lt; 15,9 pmol/l (150pg/ml)</td> <td>µg</td> </tr> </table> <p>Dostosowywanie dawki może trwać nawet do 6 m-cy. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu skorygowanego CaxP powyżej 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>) dawkę leku należy zmniejszyć lub przerwać podawanie do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w zmniejszonej dawce. <b>Dawkowanie cynakalcetu:</b> Zalecana dawka początkowa cynakalcetu u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę cynakalcetu można zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg raz na dobę w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH).</p>	Proponowany schemat dostosowywania dawki (w odstępach co 2-4 tygodnie)		<b>Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych:</b>		bez zmian lub zwiększone	zwiększyć dawkę o 2-4 µg	zmniejszone o < 30%	µg	zmniejszone w przedziale 30%-60%	nie zmieniać dawki	zmniejszone o >60%	zmniejszyć dawkę o 2-4 µg	iPTH < 15,9 pmol/l (150pg/ml)	µg
Proponowany schemat dostosowywania dawki (w odstępach co 2-4 tygodnie)															
<b>Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych:</b>															
bez zmian lub zwiększone	zwiększyć dawkę o 2-4 µg														
zmniejszone o < 30%	µg														
zmniejszone w przedziale 30%-60%	nie zmieniać dawki														
zmniejszone o >60%	zmniejszyć dawkę o 2-4 µg														
iPTH < 15,9 pmol/l (150pg/ml)	µg														
<b>Monitorowanie leczenia</b>	1. Stężenie iPTH - przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące; 2. Stężenie w surowicy Ca x P; 3. Stężenie wapnia w surowicy; 4. Stężenie fosforu w surowicy.														
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	Odpowiadają kryteriom wyłączenia														

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w farmakoterapii wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, stosuje się kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji, kalcymimetyki, a w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków, skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem (KDIGO 2009, KK Polska 2010). Przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem PTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy (KDIGO 2009).

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się w I linii na metabolitach witaminy D (alfakalcydolu oraz kalcytriolu) i preparatach wiążących fosfor, w II linii zaś na cynakalcecie. W przypadku oporności na farmakoterapię, stosuje się paratyreoidektomię, czyli chirurgiczne usunięcie przytarczyc (III linia). Parykalcytol będzie zastępował najprawdopodobniej cynakalcet. Przy początkowym wyborze terapii II-liniowej zaleca się uwzględnienie stężenia wapnia w surowicy. W przypadku braku efektu monoterapii można stosować oba preparaty w połączeniu

Z ww. substancji czynnych, finansowane ze środków publicznych w Polsce są alfakalcydol (2 prezentacje) w ramach refundacji aptecznej oraz CIN w ramach programu terapeutycznego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc u pacjentów hemodializowanych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Polska</b> <i>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</i>	<b>KK Polska</b> (Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii), <b>2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane zakresy stężeń PTH w surowicy stanowią 2-9-krotność górnego zakresu normy (do 60 pg/ml). W sytuacji szybkich zmian wartości PTH w surowicy należy określić ich trend i wdrożyć/zmodyfikować leczenie tak, aby zapobiec przekroczeniu zalecanych wartości</li> <li>przy zwiększonych ponad podany powyżej zakres lub szybko zwiększających się stężeniach PTH w surowicy należy zastosować jedną z poniższych metod leczenia, opartych na podawaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>kalcetriolu, alfakalcydolu lub aktywnych analogów witaminy D nowej generacji,</li> <li>kalcymimetyku, szczególnie u chorych po zabiegu (zabiegach) operacyjnych usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakiem/gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, np. niewydolności serca,</li> <li>skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków,</li> </ul> </li> <li>należy przestrzegać następujących dodatkowych zasad: <ul style="list-style-type: none"> <li>przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem PTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy,</li> <li>dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków obniżających stężenie PTH, musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii (np. przy skojarzonym podawaniu kalcymimetyku i preparatu wiążącego fosforany nie zawierającego wapnia) czy hiperkalcemii (np. skojarzenie preparatu witaminy D i wapniowego preparatu wiążącego fosforany),</li> <li>przy wystąpieniu hiperfosfatemii i/lub hiperkalcemii należy zredukować dawkę lub zaprzestać podawania preparatów witaminy D,</li> <li>przy wystąpieniu hipokalcemii, zwłaszcza objawowej, należy zredukować dawkę lub wstrzymać podawanie kalcymimetyku,</li> <li>jeżeli stężenie PTH w surowicy obniży się do poniżej 2-krotności górnej granicy normy należy zredukować lub zaprzestać podawania kalcetriolu lub innej aktywnej postaci witaminy D i/lub kalcymimetyku. Jeśli występuje równocześnie w takim przypadku hiperfosfatemia powinna ona być korygowana wyłącznie za pomocą doustnych bezwapniowych preparatów wiążących fosforany,</li> <li>w przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc (przy stężeniu PTH w surowicy przekraczającym znacząco górny zakres docelowych stężeń z tendencją do dalszego wzrostu) opornej na farmakoterapię (skojarzenie aktywnej witaminy D z kalcymimetykiem) i progresji zmian kostnych należy rozważyć paratyreoidektomię.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Światowe wytyczne</b> <i>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</i>	<b>KDIGO, 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaleca się utrzymywanie stężenia iPTH w zakresie 2–9-krotności górnego zakresu normy,</li> <li>zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia w przypadku znaczących zmian poziomu PTH w surowicy, aby uniknąć przekroczenia stężenia PTH poza zakres zalecany,</li> <li>w przypadku podwyższonego lub rosnącego poziomu PTH zaleca się kalcetriol lub analogi witaminy D lub kalcymimetyki, lub połączenie kalcymimetyków i kalcetriolu lub analogów witaminy D w celu obniżenia PTH,</li> <li>po początkowy wybór leku w leczeniu podwyższonego poziomu PTH należy oprzeć na stężeniu Ca i P w surowicy oraz innych aspektach PChN,</li> <li>dawkowanie wapniowych i niewapniowych związków wiążących P należy właściwie dostosować, aby zabiegi kontroli PTH nie zagrażały poziomom Ca i P,</li> <li>w przypadku hiperkalcemii zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcetriolu lub innych analogów witaminy D,</li> <li>w przypadku hiperfosfatemii sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcetriolu lub innych analogów witaminy D,</li> <li>w przypadku hipokalcemii sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcymimetyków, w zależności od nasilenia, współistniejącego leczenia i objawów klinicznych,</li> <li>jeżeli poziom PTH spadnie dwukrotnie poniżej górnej granicy właściwego zakresu stężeń, sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcetriolu, analogów witaminy D i/lub kalcymimetyków,</li> <li>w 3–5 stadium PChN z ciężką nadczynnością przytarczyc, która nie reaguje na farmakoterapię, sugeruje się usunięcie przytarczyc.</li> </ul>
<b>Japonia</b> <i>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</i>	<b>JSDT, 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gdy stężenie iPTH znacznie przekracza górną granicę normy, jednocześnie stężenie fosforu i wapnia w surowicy znajduje się poniżej górnej granicy normy, należy obniżyć stężenie PTH za pomocą preparatów aktywnej formy witaminy D;</li> <li>Terapie wspierające, w postaci doustnych niewapniowych leków, wiążących fosforany, diety i dializatu zawierającego 2,5mEq/l wapnia, mogą być pomocne w celu zwiększenia bezpieczeństwa terapii aktywną formą witaminy D. Jednakże nie istnieją dowody naukowe, że włączenie tych terapii wspierających zapewni lepsze rokowanie dla chorych dializowanych;</li> <li>Terapię aktywną formą witaminy D uznaje się za skuteczną, gdy stężenia krążącego we krwi fosforu, wapnia i PTH utrzymują się jednocześnie w granicach normy. Należy unikać kontynuowania bezcelowego leczenia aktywną formą witaminy D w przypadkach opornej na leczenie farmakologiczne wtórnej nadczynności przytarczyc. W takich sytuacjach należy rozważyć interwencyjną terapię przytarczyc (np. ich usunięcie). Czasami przydatne jest przewidzenie długoterminowej skuteczności przyjmowania aktywnej formy witaminy D przed lub podczas leczenia. W tym celu stosuje się często USG przytarczyc.</li> </ul>
<b>UK</b> <i>niewzględniono</i>	<b>NICE, 2007</b>	Celem leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc jest kontrola poziomu fosforanów, PTH i wapnia. Konwencjonalna terapia obejmuje modyfikację diety w celu zmniejszenia spożycia fosforanów, stosowanie związków wiążących fosforany, hydroksylowane sterole witaminy D (kalcitriol i





## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

w analizie wnioskodawcy		<p>alfakalcidiol) lub syntetyczny analog witaminy D – <b>parykalcytol</b> oraz modyfikację schematu leczenia dializacyjnego. W ciężkich przypadkach nadczynności przytarczyc może być potrzebne całkowite lub częściowe usunięcie przytarczyc.</p> <p><b>Cynakalcet nie jest zalecany</b> do rutynowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.</p> <p><b>Cynakalcet jest zalecany</b> w leczeniu opornej wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (w tym z kalcyfikacją) tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wysokie niekontrolowanego stężenia iPTH (&gt; 85 pmol / l [800 pg / ml]), opornego na leczenie standardowe oraz normalnego lub wysokiego stężenia wapnia w surowicy;</li> <li>przeciwwskazań do chirurgicznego usunięcia przytarczyc.</li> </ul> <p>Odpowiedź na leczenie powinna być regularnie monitorowana. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie, gdy zmniejszenie stężenia w osoczu iPTH wynosi 30% lub więcej w ciągu 4 miesięcy leczenia, uwzględniając odpowiednie zwiększenie dawki.</p>
USA  uwzględniono w analizie wnioskodawcy	NKF KDOQI, 2005	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci w stadium 5. PChN poddawanych dializom:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U dzieci w 5. stadium PChN, także tych leczonych dializami, stężenie fosforu w surowicy powinno być utrzymywane w okresie dojrzewania na poziomie 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l), a w wieku 1-12 lat na poziomie 4-6 mg/dl;</li> <li>U osób w stadium 5. niewydolności nerek, u których stężenie PTH w osoczu jest wyższe niż 300 pg/ml, powinno się oprócz modyfikacji spożycia fosforu z dietą, włączyć leczenie aktywną formą witaminy D (np. kalcytriolem lub 1- alfa-witaminą D2), aby zredukować stężenie PTH do wartości 200-300 pg/ml;</li> <li>Przerywane podawanie kalcytriolu dożylnie lub doustnie jest bardziej efektywne w redukcji stężenia PTH w osoczu, niż codzienne doustne;</li> <li>W momencie, gdy rozpoczyna się terapia witaminą D lub zwiększana jest jej dawka, stężenie wapnia i fosforu w osoczu powinno być mierzone co 2 tygodnie podczas pierwszego miesiąca, a następnie co miesiąc. Stężenie PTH w osoczu powinno być mierzone raz na miesiąc przez co najmniej 3 miesiące i następnie co najmniej raz na 3 miesiące, aż do uzyskania wartości docelowych;</li> <li>Dawka aktywnej formy witaminy D powinna zostać podwyższoną o 50%, gdy stężenie PTH w osoczu nie spada po 3 miesiącach terapii początkowej o co najmniej 30% i gdy stężenie wapnia i fosforu znajduje się w ramach wartości prawidłowych (wyznaczonych na podstawie stopnia niewydolności nerek). Od tej pory stężenie PTH, wapnia i fosforu musi być mierzone co miesiąc przez okres trzech miesięcy;</li> <li>Terapia aktywną formą witaminy D powinna być zintegrowana ze zmianami w stężeniu wapnia, fosforu i PTH w osoczu;</li> <li>U chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie PTH powyżej 1000 pg/ml (110 pmol/l) i deformacjami kości, związanymi z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią powinno się rozważyć wycięcie przytarczyc;</li> <li>Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą całkowitej lub częściowej paratyreoidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc.</li> </ul>
USA  uwzględniono w analizie wnioskodawcy	NKF KDOQI 2003	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 5. PChN oddawanych dializom:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych w 5. stadium PChN i tych leczonych dializami stężenie fosforu w surowicy powinno być utrzymywane w zakresie 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l);</li> <li>Chorzy leczeni dializami, u których stężenie PTH jest wyższe niż 300 pg/ml (33 pmol/l), powinni przyjmować aktywną formę witaminy D (np. kalcytriol, alfakalcydol, parykalcytol lub dokserkalcyferol), aby zredukować stężenie PTH do wartości docelowych 150-300 pg/ml (16,5-33 pmol/l);</li> <li>Przerywane dożylne podawanie kalcytriolu efektywniej redukuje stężenie PTH w osoczu, niż codzienne podawanie jego formy doustnej;</li> <li>U chorych, u których skorygowane stężenia wapnia i fosforu w osoczu są nadal powyżej normy, może być uzasadnione wypróbowanie alternatywnych analogów witaminy D, takich jak parykalcytol czy dokserkalcyferol;</li> <li>Podczas rozpoczynania terapii witaminą D lub zwiększania dawki tej witaminy powinno się monitorować stężenie wapnia i fosforu w osoczu co najmniej co 2 tygodnie przez okres 1 miesiąca i następnie co miesiąc. Stężenie PTH w osoczu powinno być mierzone co miesiąc przez co najmniej 3 miesiące a następnie co 3 miesiące, aż do osiągnięcia wartości docelowych;</li> <li>U chorych dializowanych, leczonych aktywną formą witaminy D, zarządzanie dawką tej witaminy powinno być zintegrowane ze zmianami stężeń wapnia, fosforu oraz PTH w osoczu;</li> <li>U chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie PTH powyżej 800 pg/ml (88 pmol/l), związaną z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią zaleca się wycięcie przytarczyc;</li> <li>Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą całkowitej lub częściowej paratyreoidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc.</li> </ul>

Agencja otrzymała 3 opinie od ekspertów klinicznych. Z otrzymanych opinii wynika, że technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu są metabolity witaminy D (alfakalcydiol, kalcytriol), preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym (I linia leczenia), cynakalcet (II linia leczenia) oraz chirurgiczne usunięcie przynarzcyc (III linia leczenia). Parykalcytol będzie zastępował najprawdopodobniej cynakalcet.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie wtórnej nadczynności przynarzcyc u pacjentów hemodializowanych, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. dr hab. Marian Klinger</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	<u>I linia leczenia</u> Alfakalcydiol – 75% chorych (szacunki własne) Preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym - 75% chorych (szacunki własne) <u>II linia leczenia</u> Cynakalcet – 10% chorych czyli ok. 1700 osób (szacunki własne) <u>III linia leczenia</u> Chirurgiczne usunięcie przynarzcyc – 4% chorych czyli około 680 osób (szacunki własne)	<i>Brak odpowiedzi na pytanie</i>	Alfakalcydiol i preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym	Cynakalcet – najskuteczniejsza terapia I linii	Patrz: wytyczne KDIGO 2009 <sup>#</sup>
<b>Prof. dr hab. Andrzej Lemański</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Cynakalcet Calcitriol, Alfakalcydiol – metabolity witaminy D Wapniowe i niewapniowe związki wiążące fosforany	Leczenie parykalcytolem nie powinno całkowicie wyeliminować innych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Naturalnymi lekami, które może/ powinien zastąpić parykalcytol są kalcytriol i 1-alfa-hydroksycholekalcyferol.	Wapniowe związki wiążące fosfor z przewodu pokarmowego oraz preparaty 1-alfa-hydroksycholekalcyferolu oraz kalcytriolu	Żaden z leków nie jest na tyle skuteczny, aby mógł być stosowany w monoterapii.	Brak jest endokrynologicznych rekomendacji postępowania w leczeniu wtórnej nadczynności przynarzcyc u pacjentów hemodializowanych jako osobnego dokumentu. Z praktycznego punktu widzenia, do tej pory mogło być rekomendowane stosowanie alfadiolu, kalcytriolu – jako środka służącego do wymuszenia wyższego stężenia wapnia w surowicy oraz sewelameru jako środka ograniczającego wchłanianie fosforanów.
 	<u>I linia leczenia</u> • Alfakalcydiol + preparaty wiążące wapń w przewodzie pokarmowym (głównie węglan wapnia); • Svelamer (nier refundowany) – nie węglanowy wiążacz fosforanów;	•Alfakalcydiol; •Cynakalcet	Alfakalcydiol + preparaty wiążące wapń w przewodzie pokarmowym;	Cynakalcet	Patrz: wytyczne KDIGO 2009 <sup>#</sup>

	<p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cynakalcet</li> <li>• Parykalcytol (nierefundowany)</li> </ul> <p><u>III linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgiczne usunięcie przytarczyc</li> </ul>				
--	---	--	--	--	--

# kalcytriol, alfakalcydol, aktywne analogii witaminy D nowej generacji, kalcymimetyki, skojarzone leczenie aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem (zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków)

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę</b>											
Alfacalcidolum	Alfadiol, kaps. miękkie, 0,25 µg	100 kaps. (2 blist.po 50 szt.)	5909990296828	18.1, Witamina D i jej analogi - alfakalcydol	8,53	8,96	10,44	4,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,84
	Alfadiol, kaps. miękkie, 1 µg	100 kaps. (2 blist.po 50 szt.)	5909990296927		14,05	14,75	19,2	19,2		ryczałt	10,67
Calcifediolum	Devisol-25, krople doustne, 150 µg/ml	10 ml	5909990227211	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol	10,04	10,54	12,18	5,73		ryczałt	9,65
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	10 ml	5909990260218		2,92	3,07	4,3	4,3		ryczałt	3,2
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818		4	4,2	5,84	5,73		ryczałt	3,31
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml	1 but.po 10 ml	5909990178513	4,01	4,21	5,85	5,73	ryczałt		3,32	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>											
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 30 mg	28 tabl.	5909990016297	1058.0, Cinacalcet	643,68	675,86	-	675,86	B.39.*	bezpłatne	0
	Mimpara, tabl. powl., 60 mg	28 tabl.	5909990016341		1281,96	1346,06	-	1346,06	B.39.*	bezpłatne	0
	Mimpara, tabl. powl., 90 mg	28 tabl.	5909990016389		1924,56	2020,79	-	2020,79	B.39.*	bezpłatne	0

\* program lekowy: LECZENIE WTÓRNEJ NADCZYNNOSCI PRZYTARCZY U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH (ICD-10 N25.8)

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla parykalcytolu w populacji z wtórną nadczynnością przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, w analizie wnioskodawcy wskazano cynakalcet refundowany w ramach programu lekowego, który stanowi aktualny standard leczenia. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Zgodnie z opinią ekspercką aktualna praktyka w Polsce nie odbiega od zagranicznych wytycznych, które zalecają stosowanie cynakalcetu obok parykalcytolu.

Tabela 10 Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>CYNAKALCET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ według opinii ekspertów klinicznych uwzględnionych w analizie weryfikacyjnej AOTM dla Zemplar® parykalcytol powinien być stosowany w drugiej linii leczenia obok cynakalcetu;</li> <li>✓ lek refundowany w zbliżonej populacji docelowej;</li> <li>✓ rekomendowany przez wytyczne kliniczne w analizowanym wskazaniu;</li> <li>✓ będzie prawdopodobnie zastępowany przez PAR w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji w analizowanym wskazaniu.</li> </ul>	Wybór zasadny; cynakalcet jest obecnie jedynym lekiem dostępnym w Polsce, stosowanym w II linii leczenia, wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych i jest produktem refundowanym. Jest też produktem zalecanym przez rekomendacje kliniczne w ocenianym wskazaniu. Będzie także prawdopodobnie zastępowany przez PAR w przypadku pozytywnej decyzji o finansowania parykalcytolu ze środków publicznych.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 8 przeglądów systematycznych (Han 2013, Zheng 2013, Cheng 2012 oraz Palmer 2009, które poddano szczegółowej analizie oraz Joy 2007, Dennis 2006, Hudson 2006, Robinson 2005, które ze względu na okres wyszukiwania obejmujący maksymalnie styczeń 2007 roku zostały jedynie wskazane, bez szczegółowego opisu wyników).

Nie odnaleziono żadnego przeglądu zawierającego wyniki dla porównania parykalcytolu z cynakalcetem, możliwa była jedynie ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu w porównaniu z placebo oraz kalcytriolem (CAL). Dostępne badania kliniczne nie pozwalają ocenić wpływu terapii parykalcytolem na istotne kliniczne punkty końcowe, takie jak: śmiertelność, złamania czy konieczność paratyreoidektomii u pacjentów hemodializowanych.

Wszystkie potwierdzają skuteczność PAR w obniżaniu iPTH, zarówno w porównaniu z PLC, jak i z CAL, oraz bezpieczeństwo. W przeglądach wykazano, iż parykalcytol istotnie statystycznie skuteczniej obniża stężenie PTH w porównaniu z placebo (PLC), a jego zastosowanie wiąże się z poprawą przeżycia chorych. Ponadto zastosowanie parykalcytolu nie wpływa istotnie na występowanie hiperfosfatemii, może mieć jednak wpływ na obecność hiperkalcemii. Parykalcytol charakteryzuje się mniejszym ryzykiem hiperkalcemii niż w przypadku konwencjonalnych preparatów wit. D, jednak nie jest ona istotnie statystyczna jak w przypadku porównaniu PAR do kalcytriolu. Profil bezpieczeństwa parykalcytolu jest zbliżony do placebo.

Również wiarygodność zewnętrzną przytoczonych opracowań należy ocenić jako średnią, gdyż kompiluje się wyniki badań dla różnych subpopulacji (stadia PChN<5) lub też dla różnych substancji czynnych (wszystkie analogi wit. D). Tylko jeden z opisanych przeglądów (Robinson 2005) prawdopodobnie odpowiada ocenianej technologii: parykalcytolowi i.v. w PChN w stadium 5.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia, które nie zostałyby włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy. Poniższa Tabela podsumowuje przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych poprzez zestawienie charakterystyki i najważniejszych wyników oraz wniosków. W zestawieniu pominięto odnaleziony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny Han 2013 nt. populacji pacjentów z CKD nie objętych jeszcze hemodializą. Ponadto jedynie 2 włączone badania dotyczyły odpowiedniej postaci parykalcytolu, a mianowicie dożylniej, pozostałe siedem badań dotyczyło postaci doustnej ocenianej interwencji. Dlatego też z wyżej wymienionych powodów zdecydowano się na pominięcie przedstawiania wyników niniejszego przeglądu.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski								
<p><b>Zheng 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p> <p>Uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> suplementacja wit. D a ryzyko śmierci w przypadku przewlekłej choroby nerek (CKD): metaanaliza 20 badań obserwacyjnych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline – od 1966 do marca 2013, Embase – od 1980 do marca 2013</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z CKD nie wymagając dializy (3 badania) oraz pacjenci z ESRD poddawani dializie (17 badań)</p> <p><b>Interwencja:</b> PAR oraz alfacalcidol, doksekalciferol, kalcitrol, maxakalcitrol, falecalcitrol</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC, CAL</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny został zaplanowany oraz przeprowadzony zgodnie z wytycznymi MOOSE (ang. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology)</p> <p><b>Inne:</b> bd</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> interwencja - aktywna wit. D,</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do metaanalizy włączono ogólnie 20 badań obserwacyjnych, w tym 17 badań dot. pacjentów z schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanych dializie. Do analizy włączono 8 badań obserwacyjnych dla parykalcytolu, w ramach następujących porównań: <b>PAR vs PLC</b> (badania: <i>Branaccio 2011, Tentori 2009, Peter 2009, Shinaberger 2008, Wolf 2008, Kalantar-Zadeh 2006, Tentori 2006</i>); oraz <b>PAR vs CAL</b> (badanie <i>Teng 2003</i>).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>✓ metaanaliza z badań <i>Branaccio 2011, Shinaberger 2008, Kalantar-Zadeh 2006</i> oraz analiza badania <i>Kalantar-Zadeh 2006</i> dotyczące surowych wyników HR (ang. crude, unadjusted HR) odnoszących się do ryzyka zgonu dializowanych pacjentów z jakiegokolwiek przyczyny wskazały na statystycznie istotne niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie PAR vs PLC (HR= 0,43; 95% CI, 0,29-0,63; P&lt; 0,001). Ponadto pacjenci otrzymujący PAR wykazywali korzyści dotyczące przeżywalności w porównaniu do tych otrzymujących CAL;</p> <p>✓ analiza badania <i>Branaccio 2011</i> dotycząca wyników HR odnoszących się do ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej wskazały na statystycznie istotne niższe ryzyko zgonu z tej przyczyny w grupie PAR w porównaniu z grupą nie otrzymującą leczenia.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Zastosowanie analogów wit. D (w tym parykalcytolu) w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom wiąże się z obniżeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do braku aktywnego leczenia. Zaobserwowano nieznaczną różnicę dot. przeżycia w zależności od zastosowanego analogu wit. D.</p>								
<p><b>Cheng 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne</p> <p>Uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu w PChN</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 2010 r. MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library</p>	<p><b>Populacja:</b> PChN w stadium 2-5</p> <p><b>Interwencja:</b> parykalcytol w dowolnej postaci</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, brak leczenia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT, I stadium badań cross-over</p> <p><b>Inne:</b> bd</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> RCT nie oceniające efektów terapii stosowanej w PChN na WNP i proteinurię</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 9 RCT (N=832), w tym 5 dotyczących pacjentów w stadium 5 PChN (<i>Moe 2001, Martin 1998, Llach 1998, Greenbaum 2007, Ross 2008</i>)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Supresja iPTH (RR, 95% CI, p)</th> <th>Hiperkalcemia (RR, 95% CI)</th> <th>Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (RR, 95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAR vs PLC</td> <td>6,37 (4,64-8,74) p&lt;0,001</td> <td>2,25 (0,81-6,26) p=0,12</td> <td>1,07 (0,84-1,36) p=0,58</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Parykalcytol działa supresyjnie na iPTH bez zwiększania ryzyka działań niepożądanych. Zaobserwowany trend zwiększonego ryzyka hiperkalcemii nie osiągnął istotności statystycznej, może mieć jednak znaczenie kliniczne.</p> <p>Badanie RCT jest konieczne w celu oceny wpływu parykalcytolu na rozwój schyłkowej niewydolności nerek oraz śmiertelność.</p>		Supresja iPTH (RR, 95% CI, p)	Hiperkalcemia (RR, 95% CI)	Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (RR, 95% CI)	PAR vs PLC	6,37 (4,64-8,74) p<0,001	2,25 (0,81-6,26) p=0,12	1,07 (0,84-1,36) p=0,58
	Supresja iPTH (RR, 95% CI, p)	Hiperkalcemia (RR, 95% CI)	Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (RR, 95% CI)								
PAR vs PLC	6,37 (4,64-8,74) p<0,001	2,25 (0,81-6,26) p=0,12	1,07 (0,84-1,36) p=0,58								

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

<p><b>Palmer 2009</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Cochrane Renal Group, Australia</p> <p>Uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności preparatów wit. D w kontekście wyników klinicznych, biochemicznych i kosztowych u pacjentów hemodializowanych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane Renal, Medline, Embase Group's - brak danych na temat okresu przeszukiwania</p>	<p><b>Populacja:</b> dzieci i dorośli z PChN wymagający dializ, 5 stadium</p> <p><b>Interwencja:</b> dowolna forma witaminy D, w tym parykalcytol</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, wit. D i analogi wit. D</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zgony, złamania, pojawienie się lub ustąpienie buli kostnych, dysfunkcji mięśniowych, paratyreoidektomia, surogaty, działania niepożądane oraz surogaty (redukcja poziomu PTH &gt;30%, hiperkalcemia, hiperfosfatemia, redukcja poziomu PTH &gt;50%, iloczyn wapniowo-fosforowy)</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT</p> <p><b>Inne:</b> nd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 60 badań w 78 publikacjach (N=2773), w tym 6 badań (N=446) dot. PAR vs PLC (Gonzalez 2003; Greenbaum 2007; Llach 1998; Martin 1998; Moe 2001; Qiu 2003), 1 badanie (N=263) dot. PAR vs CAL (Sprague 2003)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1" data-bbox="1043 336 2074 635"> <thead> <tr> <th>Wyniki (RR, 95% CI)</th> <th>Zgony</th> <th>Redukcja poziomu PTH &gt;30%</th> <th>Hiperkalcemia</th> <th>Zakończenie leczenia z powodu hiperkalcemii</th> <th>Redukcja poziomu PTH &gt;50%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAR vs PLC</td> <td>3,00 (0,13; 68,26) p=0,49</td> <td>7,05* (3,82; 13,04) P &lt;0,00001</td> <td>11,97* (1,48; 96,58) p = 0,020</td> <td>5,61* (0,74; 42,45) p = 0,095</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PAR vs CAL</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1,15 (0,94; 1,41)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* - metaanaliza uwzględniająca badanie dot. 22-oxacalcitriolu</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Na podstawie dostępnych badań nie można ocenić wpływu produktów wit. D na śmiertelność, postawę, złamania czy konieczność paratyreoidektomii u pacjentów hemodializowanych.</p> <p>Nie można na podstawie dostępnych dowodów stwierdzić przewagi nowszych generacji analogów wit. D nad starszymi (kalcytriol, alfakalcydol) w zakresie ryzyka hiperkalcemii.</p>	Wyniki (RR, 95% CI)	Zgony	Redukcja poziomu PTH >30%	Hiperkalcemia	Zakończenie leczenia z powodu hiperkalcemii	Redukcja poziomu PTH >50%	PAR vs PLC	3,00 (0,13; 68,26) p=0,49	7,05* (3,82; 13,04) P <0,00001	11,97* (1,48; 96,58) p = 0,020	5,61* (0,74; 42,45) p = 0,095	-	PAR vs CAL	-	-	-	-	1,15 (0,94; 1,41)
Wyniki (RR, 95% CI)	Zgony	Redukcja poziomu PTH >30%	Hiperkalcemia	Zakończenie leczenia z powodu hiperkalcemii	Redukcja poziomu PTH >50%																
PAR vs PLC	3,00 (0,13; 68,26) p=0,49	7,05* (3,82; 13,04) P <0,00001	11,97* (1,48; 96,58) p = 0,020	5,61* (0,74; 42,45) p = 0,095	-																
PAR vs CAL	-	-	-	-	1,15 (0,94; 1,41)																
<p><b>Joy 2007</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne</p> <p>Uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd terapii i kosztów leczenia nadczynności przytarczyc u pacjentów z PChN</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline - 01.1980 - 01.2007</p>	<p><b>Populacja:</b> nadczynność przytarczyc u pacjentów z PChN</p> <p><b>Interwencja:</b> parykalcytol, dokserkalciferol, cinaklacet</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC, CAL, dokserkalciferol</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> % pacjentów z &gt;30% obniżeniem poziomu iPTH w surowicy, działania niepożądane, średni poziom PTH w surowicy, średni poziom wapnia i fosforu w surowicy, czas po jakim pacjenci uzyskiwali co najmniej 50% spadek poziomu PTH, iloczyn Ca x P, poziom fosforu w surowicy</p> <p><b>Metodyka:</b> bd</p> <p><b>Inne:</b> publ kacje w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 129 publ kacji, w tym 12 badań (N=3602) dot. parykalcytolu</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>PAR vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statystycznie istotnie większy procent pacjentów leczonych PAR uzyskiwał co najmniej 30% redukcję poziomu PTH, w ciągu dwóch kolejnych pomiarów.</li> <li>• PAR powodował 60% spadek poziomu PTH w surowicy oraz osiągnięcie docelowego poziomu PTH (100-300 pg/ml) w ciągu 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <p><b>PAR vs CAL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni PAR uzyskiwali co najmniej 50% spadek poziomu PTH istotnie szybciej niż pacjenci którym podawano CAL.</li> <li>• Pacjenci leczeni CAL istotnie częściej doświadczali przewlekłych epizodów hiperkalcemii niż ci leczeni PAR.</li> <li>• Średni poziom PTH w surowicy był istotnie statystycznie niższy u pacjentów leczonych PAR niż leczonych CAL.</li> <li>• Obniżenie poziomu PTH w surowicy w czasie leczenia trwającego 36 godzin było podobne u pacjentów leczonych CAL i PAR (120 µg), i w sposób istotny statystycznie niższe u pacjentów leczonych PAR w dawce 160 µg.</li> <li>• Przypadki hiperkalcemii były dwukrotnie częstsze u pacjentów leczonych kalcytriolem niż parykalcytolem, więcej też zaobserwowano epizodów hiperfosfatemii.</li> <li>• U pacjentów leczonych CAL istotnie częściej występował podwyższony iloraz Ca x P.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Nowe analogi witaminy D wykazują skuteczność w redukcji poziomu PTH przy jednoczesnym mniejszym ryzyku</p>																		

			hiperkalcemii i hiperfosfatemii w porównaniu z kalcytriolem.				
<p><b>Hudson 2006</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Abbott</p> <p>Uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena terapii wtórnej nadczynności przytarczyc analogami wit. D i jej konsekwencje</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE 1990-28.02.2006</p>	<p><b>Populacja:</b> nadczynność przytarczyc u pacjentów z PChN</p> <p><b>Interwencja:</b> paricalcitol</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> poziom PTH i iPTH w osoczu, poziom wapnia i fosforu w osoczu, iloczyn Ca x P, działania niepożądane, śmiertelność, przeżywalność, procent pacjentów osiągających co najmniej 30% spadek poziomu iPTH w surowicy</p> <p><b>Metodyka:</b> bd</p> <p><b>Inne:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 3 badania dotyczące 5. stadium CKD dot.PAR cs PLC</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>PAR / PLC</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów w stadium 5 PChN, PAR obniżał poziom iPTH, mając jedynie niewielki wpływ na poziom wapnia i fosforu w surowicy. Różnica pomiędzy PAR i PLC była istotna statystycznie.</li> <li>PAR efektywnie obniża poziom PTH u chorych w 5 stadium PChN, opornych na leczenie CAL.</li> <li>Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych, podobnie jak w różnicach w zmianach poziomów wapnia, fosforu oraz Ca x P w surowicy.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>PAR / CAL</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>PAR obniżał poziom PTH szybciej, wywołując przy tym mniej epizodów hiperkalcemii, hiperfosfatemii niż CAL. Poziom Ca x P również był niższy u chorych leczonych PAR niż u leczonych CAL.</li> <li>Pacjenci, którym podawano PAR byli rzadziej poddawani hospitalizacjom, niż leczeni CAL.</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> analogi witaminy D nowej generacji efektywnie obniżają poziom PTH, przy jednocześnie niższym ryzyku hiperkalcemii i hiperfosfatemii niż w przypadku terapii konwencjonalnych.</p>	PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów w stadium 5 PChN, PAR obniżał poziom iPTH, mając jedynie niewielki wpływ na poziom wapnia i fosforu w surowicy. Różnica pomiędzy PAR i PLC była istotna statystycznie.</li> <li>PAR efektywnie obniża poziom PTH u chorych w 5 stadium PChN, opornych na leczenie CAL.</li> <li>Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych, podobnie jak w różnicach w zmianach poziomów wapnia, fosforu oraz Ca x P w surowicy.</li> </ul>	PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAR obniżał poziom PTH szybciej, wywołując przy tym mniej epizodów hiperkalcemii, hiperfosfatemii niż CAL. Poziom Ca x P również był niższy u chorych leczonych PAR niż u leczonych CAL.</li> <li>Pacjenci, którym podawano PAR byli rzadziej poddawani hospitalizacjom, niż leczeni CAL.</li> </ul>
PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów w stadium 5 PChN, PAR obniżał poziom iPTH, mając jedynie niewielki wpływ na poziom wapnia i fosforu w surowicy. Różnica pomiędzy PAR i PLC była istotna statystycznie.</li> <li>PAR efektywnie obniża poziom PTH u chorych w 5 stadium PChN, opornych na leczenie CAL.</li> <li>Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych, podobnie jak w różnicach w zmianach poziomów wapnia, fosforu oraz Ca x P w surowicy.</li> </ul>						
PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAR obniżał poziom PTH szybciej, wywołując przy tym mniej epizodów hiperkalcemii, hiperfosfatemii niż CAL. Poziom Ca x P również był niższy u chorych leczonych PAR niż u leczonych CAL.</li> <li>Pacjenci, którym podawano PAR byli rzadziej poddawani hospitalizacjom, niż leczeni CAL.</li> </ul>						
<p><b>Robinson 2005</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p> <p>Uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena terapii wtórnej nadczynności przytarczyc parykalcytolem</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline, Embase: 1980 – 18.01.2005</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z WNP, którzy otrzymywali PAR</p> <p><b>Interwencja:</b> PAR</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC, aktywna interwencja</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> iPTH w surowicy, poziom PTH na koniec badania, procent pacjentów osiągających co najmniej 30% obniżenie poziomu iPTH w surowicy, procent pacjentów osiągających co najmniej 50% obniżenie poziomu iPTH lub PTH w surowicy, poziom wapnia w surowicy, poziom fosforu w surowicy, Ca x P, działania niepożądane</p> <p><b>Metodyka:</b> bd</p> <p><b>Inne:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 badania RCT, w tym 2 vs PLC (<i>Llach 1998, Martin 1998</i>) i 2 vs aktywny komparator (<i>Lutwak 2004, Sprague 2003</i>) oraz 11 innych badań</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>pacjenci oporni na CAL</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci oporni na CAL, leczeni PAR wykazywali istotne statystycznie obniżenie poziomu iPTH oraz poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy. Nie zanotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w poziomie wapnia i fosforu w surowicy.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>PAR / PLC</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni za pomocą PAR doświadczali redukcji w średnim poziomie iPTH w surowicy, w sposób zależny od dawki; większość pacjentów osiągała co najmniej 30% obniżenie poziomu iPTH.</li> <li>Pacjenci leczeni PAR osiągnęli istotną statystycznie redukcję w poziomie iPTH w surowicy w stosunku do poziomu początkowego; redukcji takiej nie obserwowano u pacjentów, którym podawano PLC. Większość pacjentów leczonych PAR osiągała co najmniej 30% redukcję w średnim poziomie iPTH w surowicy, natomiast w grupie PLC przypadki takie były znacznie mniej liczne. Terapia PAR prowadziła również do istotnego statystycznie obniżenia poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy – wskaźnika poziomu procesu przebudowywania kości; spadku poziomu tego markera nie zanotowano w grupie leczonej PLC. PAR powodował niewielkie tylko zmiany w poziomie fosforu w surowicy, natomiast jego stosowanie prowadziło do istotnego statystycznie podwyższenia średniego poziomu wapnia w surowicy.</li> <li>Badania przeprowadzone na pacjentach młodocianych i dzieciach wykazały, że PAR prowadzi do obniżenia średniego poziomu iPTH, nie powodując przy tym podniesienia średniego poziomu wapnia, fosforu i Ca x P w surowicy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR a PLC w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 30% redukcję w poziomie iPTH.</li> <li>Częstość i ciężkość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów.</li> </ul> </td> </tr> </table>	pacjenci oporni na CAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci oporni na CAL, leczeni PAR wykazywali istotne statystycznie obniżenie poziomu iPTH oraz poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy. Nie zanotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w poziomie wapnia i fosforu w surowicy.</li> </ul>	PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni za pomocą PAR doświadczali redukcji w średnim poziomie iPTH w surowicy, w sposób zależny od dawki; większość pacjentów osiągała co najmniej 30% obniżenie poziomu iPTH.</li> <li>Pacjenci leczeni PAR osiągnęli istotną statystycznie redukcję w poziomie iPTH w surowicy w stosunku do poziomu początkowego; redukcji takiej nie obserwowano u pacjentów, którym podawano PLC. Większość pacjentów leczonych PAR osiągała co najmniej 30% redukcję w średnim poziomie iPTH w surowicy, natomiast w grupie PLC przypadki takie były znacznie mniej liczne. Terapia PAR prowadziła również do istotnego statystycznie obniżenia poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy – wskaźnika poziomu procesu przebudowywania kości; spadku poziomu tego markera nie zanotowano w grupie leczonej PLC. PAR powodował niewielkie tylko zmiany w poziomie fosforu w surowicy, natomiast jego stosowanie prowadziło do istotnego statystycznie podwyższenia średniego poziomu wapnia w surowicy.</li> <li>Badania przeprowadzone na pacjentach młodocianych i dzieciach wykazały, że PAR prowadzi do obniżenia średniego poziomu iPTH, nie powodując przy tym podniesienia średniego poziomu wapnia, fosforu i Ca x P w surowicy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR a PLC w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 30% redukcję w poziomie iPTH.</li> <li>Częstość i ciężkość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów.</li> </ul>
pacjenci oporni na CAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci oporni na CAL, leczeni PAR wykazywali istotne statystycznie obniżenie poziomu iPTH oraz poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy. Nie zanotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w poziomie wapnia i fosforu w surowicy.</li> </ul>						
PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni za pomocą PAR doświadczali redukcji w średnim poziomie iPTH w surowicy, w sposób zależny od dawki; większość pacjentów osiągała co najmniej 30% obniżenie poziomu iPTH.</li> <li>Pacjenci leczeni PAR osiągnęli istotną statystycznie redukcję w poziomie iPTH w surowicy w stosunku do poziomu początkowego; redukcji takiej nie obserwowano u pacjentów, którym podawano PLC. Większość pacjentów leczonych PAR osiągała co najmniej 30% redukcję w średnim poziomie iPTH w surowicy, natomiast w grupie PLC przypadki takie były znacznie mniej liczne. Terapia PAR prowadziła również do istotnego statystycznie obniżenia poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy – wskaźnika poziomu procesu przebudowywania kości; spadku poziomu tego markera nie zanotowano w grupie leczonej PLC. PAR powodował niewielkie tylko zmiany w poziomie fosforu w surowicy, natomiast jego stosowanie prowadziło do istotnego statystycznie podwyższenia średniego poziomu wapnia w surowicy.</li> <li>Badania przeprowadzone na pacjentach młodocianych i dzieciach wykazały, że PAR prowadzi do obniżenia średniego poziomu iPTH, nie powodując przy tym podniesienia średniego poziomu wapnia, fosforu i Ca x P w surowicy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR a PLC w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 30% redukcję w poziomie iPTH.</li> <li>Częstość i ciężkość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów.</li> </ul>						



			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1043 213 1167 887">PAR / CAL</td> <td data-bbox="1167 213 2152 887"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi PAR a CAL w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w średnim poziomie iPTH oraz PTH w surowicy.</li> <li>• Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic w poziomie iPTH i PTH w surowicy na zakończenie badań. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Dane na temat różnicy w tempie redukcji poziomu iPTH oraz PTH nie były jednoznaczne.</li> <li>• Średni poziom wapnia w surowicy na koniec badania był w obu grupach (PAR i CAL) wyższy niż na początku badania; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Średni poziom fosforu w surowicy na koniec badania był w stosunku do początku badania istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR i CAL). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Iloczyn Ca x P na zakończenie badania był istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR, CAL); różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.</li> <li>• Zarówno PAR jak i CAL powodowały obniżenie poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy; w badaniach nie podano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.</li> <li>• Częstość i stopień ciężkości raportowanych działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów.</li> <li>• Pacjenci leczeni PAR mieli lepszą przeżywalność, byli rzadziej i krócej hospitalizowani niż pacjenci, którzy byli leczeni CAL. Porównanie PAR z CAL wypadło na korzyść PAR niezależnie od początkowego poziomu PTH w surowicy, poziomu wapnia i fosforu.</li> <li>• Pacjenci leczeni wcześniej CAL, przy zmianie leczenia na PAR, nie wykazywali zaburzeń w kontroli WNP. Wykazano jednak, że zmiana CAL na PAR prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia poziomu PTH, wapnia, Ca x P oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy, bez istotnych statystycznie zmian w poziomie fosforu w surowicy.</li> </ul> </td> </tr> </table> <p data-bbox="1043 895 2152 951"><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> parykalcytol jest efektywny w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych</p>	PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi PAR a CAL w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w średnim poziomie iPTH oraz PTH w surowicy.</li> <li>• Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic w poziomie iPTH i PTH w surowicy na zakończenie badań. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Dane na temat różnicy w tempie redukcji poziomu iPTH oraz PTH nie były jednoznaczne.</li> <li>• Średni poziom wapnia w surowicy na koniec badania był w obu grupach (PAR i CAL) wyższy niż na początku badania; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Średni poziom fosforu w surowicy na koniec badania był w stosunku do początku badania istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR i CAL). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Iloczyn Ca x P na zakończenie badania był istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR, CAL); różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.</li> <li>• Zarówno PAR jak i CAL powodowały obniżenie poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy; w badaniach nie podano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.</li> <li>• Częstość i stopień ciężkości raportowanych działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów.</li> <li>• Pacjenci leczeni PAR mieli lepszą przeżywalność, byli rzadziej i krócej hospitalizowani niż pacjenci, którzy byli leczeni CAL. Porównanie PAR z CAL wypadło na korzyść PAR niezależnie od początkowego poziomu PTH w surowicy, poziomu wapnia i fosforu.</li> <li>• Pacjenci leczeni wcześniej CAL, przy zmianie leczenia na PAR, nie wykazywali zaburzeń w kontroli WNP. Wykazano jednak, że zmiana CAL na PAR prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia poziomu PTH, wapnia, Ca x P oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy, bez istotnych statystycznie zmian w poziomie fosforu w surowicy.</li> </ul>
PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi PAR a CAL w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w średnim poziomie iPTH oraz PTH w surowicy.</li> <li>• Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic w poziomie iPTH i PTH w surowicy na zakończenie badań. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Dane na temat różnicy w tempie redukcji poziomu iPTH oraz PTH nie były jednoznaczne.</li> <li>• Średni poziom wapnia w surowicy na koniec badania był w obu grupach (PAR i CAL) wyższy niż na początku badania; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Średni poziom fosforu w surowicy na koniec badania był w stosunku do początku badania istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR i CAL). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych.</li> <li>• Iloczyn Ca x P na zakończenie badania był istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR, CAL); różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.</li> <li>• Zarówno PAR jak i CAL powodowały obniżenie poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy; w badaniach nie podano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.</li> <li>• Częstość i stopień ciężkości raportowanych działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów.</li> <li>• Pacjenci leczeni PAR mieli lepszą przeżywalność, byli rzadziej i krócej hospitalizowani niż pacjenci, którzy byli leczeni CAL. Porównanie PAR z CAL wypadło na korzyść PAR niezależnie od początkowego poziomu PTH w surowicy, poziomu wapnia i fosforu.</li> <li>• Pacjenci leczeni wcześniej CAL, przy zmianie leczenia na PAR, nie wykazywali zaburzeń w kontroli WNP. Wykazano jednak, że zmiana CAL na PAR prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia poziomu PTH, wapnia, Ca x P oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy, bez istotnych statystycznie zmian w poziomie fosforu w surowicy.</li> </ul>				

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu *i.v.* i cynakalcetu *p.o.* w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (poziom PTH  $\geq$  500 pg/ml) w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5 u pacjentów hemodializowanych.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia przeglądu. Przedstawiono opis procesu wyszukiwania oraz selekcji publikacji. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania parykalcytolu *i.v.* w porównaniu do leczenia cynakalcetem *p.o.* u pacjentów hemodializowanych z wtórną nadczynnością tarczycy.

W analizie wnioskodawcy w celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych dn. 28.04.2014 r. przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dn. 13.05.2014 r. przeszukano bazę Center for Reviews and Dissemination (CRD), przeszukano również rejestr badań klinicznych National Institutes of Health a także referencje dostępnych publikacji naukowych. Na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa dn. 13.05.2014 r. przeszukano strony internetowe Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych oraz innych źródeł informacji medycznej zostały zbudowane poprawnie dla postawionego celu analizy. W trakcie wyszukiwania wprowadzono ograniczenia dotyczącego okresu wyszukiwania obejmującego maksymalnie do stycznia 2007 r., pominięto również wyszukiwanie dla słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. W bazie CRD, EMA, FDA oraz URPLW MiPB a także na stronie rejestru klinicznego wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości. Wszystkie te założenia służyły zwiększeniu czułości strategii wyszukiwania i odnalezieniu wszelkich badań dla analizowanej interwencji.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce w dniu 3 listopada 2014 roku, obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline via Pubmed, Embase, Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu potwierdzenie wyników wyszukiwania dokonanego przez wnioskodawcę oraz odnalezienie nowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego. Wyniki wyszukiwania Agencji pokrywały się z wynikami wnioskodawcy, co potwierdza, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które powinny a nie zostały opisane w analizach HTA wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w tabeli poniżej dotyczące zdefiniowania kryteriów selekcji w oparciu o schemat PICO.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.**

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	dorośli chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (stadium 5.), poddawani hemodializie	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy w 3. lub 4. stadium niewydolności nerek lub dializowani otrzewnowo	Kryterium kwalifikacji pacjenta do leczenia parykalcytolem w ramach proponowanego programu lekowego jest wartość stężenia iPTH > 500 pg/ml. Włączenie dodatkowej populacji (pacjenci z wartością PTH 300 pg/ml i powyżej) do analizy klinicznej uzasadniono zasadą best available evidence wobec braku badań dla populacji zgodnej z wnioskami. Niesie to jednak za sobą poważne ograniczenia w kontekście odniesienia wyników efektywności klinicznej do ocenianej populacji, wskazanej we wniosku.
<b>Interwencja</b>	<b>parykalcytol (i.v.)</b> roztwór do wstrzykiwania, podawany nie częściej niż co drugi dzień	parykalcytol podawany doustnie lub w formie maści	brak
<b>Komparatory</b>	<b>cynakalcet p.o.</b> , Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę, zwiększana co 2-4 tyg. w celu osiągnięcia pożądanego stężenia PTH u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), maksymalna dawka wynosi 180 mg/dobę	inny niż wyżej wymieniony <sup>3</sup>	Wybór zasadny; cynakalcet jest jedynym obecnie lekiem dostępnym w Polsce stosowanym w II linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych i jest produktem refundowanym.
<b>Punkty końcowe</b>	podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa	punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki	1) W opisie dot. kryteriów włączenia zadeklarowano, że do przeglądu kwalifikują się wszystkie punkty końcowe, bez żadnych ograniczeń. W otrzymanych minimalnych dalej nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych, więc wymóg należy uznać za niespełniony.
	profil bezpieczeństwa (dla uzupełniającej oceny bezpieczeństwa)	punkty końcowe dotyczące skuteczności (dla uzupełniającej oceny bezpieczeństwa)	Jak wyjaśniono w odpowiedzi firmy na otrzymane minimalne, oceniano wszystkie punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy, które mają znaczenie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) w populacji docelowej. Wnioskodawca informuje również, że żadnego badania nie wykluczono za punkty końcowe. Na etapie ekstrakcji wyników wykluczono te punkty końcowe dla których nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich uwzględnienie np. brak miar rozrzutu, wyników dla innych porównań niż PAR i.v. vs CIN p.o.; danych dla pośrednich okresów obserwacji. Ponadto jeśli dany okres oceniany był tylko w jednym badaniu (jeśli jakiś pośredni okres obserwacji był oceniany w co najmniej 2 badaniach był on uwzględniany w analizie); wyników dotyczących zastosowania leczenia towarzyszącego; wyników niedotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianej technologii np. stres oksydacyjny, markery zapalenia, ekonomiczne punkty końcowe, liczba opuszczonych dawek terapii; wyników stężenia dwutlenku węgla w surowicy. Niewłączone PK, zostały wymienione jako nieuwzględnione punkty końcowe w rozdziale dot. charakterystyki włączonych badań w analizie wnioskodawcy.  W ocenie Agencji nieuwzględnione punkty końcowe nie mają wpływu na wnioskowanie

<sup>3</sup> w przypadku badań jednoramiennych komparator nie stanowił kryterium wykluczenia, albowiem poszukiwano publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny

			o skuteczności klinicznej. 2) Punkty końcowe uwzględnione w badaniach są surogatami; wnioskowanie na ich podstawie o efektywności leku jest obciążone dużą niepewnością. Wykazano, że związek PTH z punktami końcowymi o klinicznym znaczeniu przedstawionymi we włączonych badaniach są rozbieżne a dla przedziału iPTH wynoszącego 150-300 pg/ml brak istotnego wpływu na wystąpienie ryzyka zgonu.
Typ badań	badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	metaanalizy, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty (w tym: konferencyjne)	brak
	badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)		
	- badania jednoramiennie, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji)		
Inne kryteria	badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim	inne	brak

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją *IMPACT SHPT* (3 publikacje: Ketteler 2012a, Ketteler 2012b, oraz Cozzolino 2014) oraz 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (Brancaccio 2011 oraz Schumock 2011) porównujące parykalcytol *i.v.* z cynakalcetem *p.o.* Badanie *IMPACT SHPT* było 4-ramienną randomizowaną próbą kliniczną. PAR oraz CIN porównywano w dwóch podgrupach. Jedna obejmowała porównanie PAR podawanego dożylnie, druga natomiast parykalcytol w formie doustnej z cynakalcetem podawanym doustnie w obu ramionach. W obu podgrupach pacjenci leczeni cynakalcetem otrzymywali również niskie dawki witaminy D (alfakalcydol lub dokserkalcyferol). Chorzy otrzymujący PAR mogli również otrzymać CIN w przypadku wystąpienia hiperkalcemii (poziom wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dl), często związanej ze stosowaniem preparatów wit. D. W Polsce dostępny jest jedynie PAR podawany dożylnie, w analizie uwzględniono jedynie porównanie w ramieniu z postacią dożylną PAR, jednak nie zostało to dokładnie opisane przez wnioskodawcę.

Tabela 13 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczących porównania parykalcytolu *i.v.* z cynakalcetem, badania z grupą kontrolną.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>IMPACT SHPT</b>  (Ketteler 2012a i 2012b, Cozzolino 2014)  <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories Inc.	badanie RCT wieloośrodkowe (12 krajów), IV fazy, niezaślepienie, (brak opisu metody randomizacji) – Jadad: 3/5 <u>hipoteza badawcza</u> - superiority; <u>analiza wyników:</u> deklarowana – ITT, faktyczna - PP;	<b>PAR <i>i.v.</i></b> (dawka początkowa: 0,07 mcg/kg; dawka średnia w badaniu: 5,5±3,7 mcg) <b>vs</b> <b>CIN</b> (dawka początkowa: 30mg/d; średnia dawka w badaniu: 61,6±44,8 mg) + niskie dawki witaminy D (dokserkalcyferol lub alfakalcydiol).  W grupie badanej	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż.; stadium 5 PChN, HD 3x/tyg. przez co najmniej 3 mies. przed rozpoczęciem badania; brak przeciwwskazań do stosowania HD przez cały okres trwania badania; iPTH 300–800 pg/mL; wapń 8,4–10,0 mg/dL; fosfor ≤6,5 mg/dL <u>Kryteria wykluczenia:</u> alergia/nadmierna wrażliwość na którykolwiek z leków; spodziewana dzienna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, u których poziom iPTH mieścił się w zakresie 150–300 pg/mL;</li> <li>• odsetek pacjentów, u których poziom iPTH uległ obniżeniu o ≥30%;</li> <li>• odsetek pacjentów, u których poziom iPTH uległ obniżeniu o ≥50%;</li> <li>• zmiana poziomu iPTH we krwi;</li> <li>• zmiana poziomu wapnia we krwi;</li> <li>• zmiana poziomu fosforu we krwi;</li> <li>• zmiana poziomu Ca x P we krwi;</li> <li>• odsetek pacjentów stosujących związki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym</li> <li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipokalcemia;</li> <li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiła</li> </ul>

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

	Okres obserwacji: łącznie 32 tyg.: 28 tyg leczenia + 30 dni obserwacji	stosującej parykalcytol, w przypadku wystąpienia hiperkalcemii (poziom wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dL), protokół przewidywał dodanie cynakalcetu do parykalcytolu.	suplementacja wapnia >2,0 g; parathyreidektomia; przewlekła choroba układu pokarmowego; klinicznie istotne zaburzenia pracy wątroby; stosowanie preparatów oddziałujących z cytochromem P-450 3A oraz 3D w trakcie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania <u>Liczebność grup:</u> PAR - 62; CIN - 64	hiperkalcemia; • zmiana poziomu markerów obrotu kostnego; • działania niepożądane (ogółem, związane z leczeniem); • ciężkie i poważne działania niepożądane; • działania niepożądane prowadzące do utraty z badania lub przerwania leczenia; • poważne niepożądane zdarzenia sercowe; • działania niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do utraty z badania; • działania niepożądane określonego rodzaju, prawdopodobnie związane z leczeniem
<b>Brancaccio 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	Włoskie badanie ankietowe dla pacjentów (FARO survey), zaakceptowane następnie przez lekarza odpowiedzialnego, prospektywne, wieloośrodkowe (28 ośrodków dializacyjnych) NOS: 6 gwiazdek <u>Hipoteza badawcza:</u> b/d <u>Okres obserwacji:</u> 18 msc	VDRAs: m.in. PAR <i>i.v.</i> oraz kalcitriol a także vs CIN dyktowane stanem ciężkości WNT oraz stęż. Ca, P	wtórna nadczynność przytarczyc; hemodializowani  <u>Liczebność grup:</u> PAR: 288, CIN:199	Prawdopodobieństwo zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny lub z przyczyn związanych z układem krążenia) w 6, 12,18 msc badania
<b>Schumock 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> Abbott	Retrospektywne, Kohortowe badanie obserwacyjne (dwuramienne) Hipoteza badawcza: b/d NOS: 8 gwiazdek <u>Okres obserwacji:</u> średni okres leczenia wynosił 255,7 dni dla PAR, 280,1 dni dla CIN, natomiast całkowity okres obserwacji dla PAR wynosił 501,9 dni oraz 427,5 dni dla CIN	PAR vs. CIN (nie podano danych na temat drogi podania i dawkowania obu leków)	dorośli; CKD w 5. stadium zaawansowania; hemodializowani z wtórną nadczynnością przytarczyc  <u>Liczebność grup:</u> PAR: N= 1 387 CIN: N= 1 317	• częstość przeprowadzania paratyroidektomii (ogółem i w podgrupach) podczas okresu <i>follow-up</i> ; • czas do przeprowadzenia paratyroidektomii

Ponadto jako źródło dowodów skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa parykalcytolu do analizy włączono również 9 badań jednoramiennych (Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Llach 2001, Mittman 2006 wraz z publikacją Mittman 2010, Tonbul 2012, Vulpio 2011). Wszystkie są badaniami obserwacyjnymi, w większości prospektywnymi. Jedynie badania Barton Pai 2003 oraz Mittman 2006 to badania retrospektywne. W poniższej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę badań.

**Tabela 14 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczących skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa, badania jednoramienne.**

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Biggar 2014</b>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe	PAR <i>i.v.</i> (średnia dawka początkowa 5,0 µg, 3/tydz.)	✓dorośli; ✓wtórna nadczynność przytarczyc;	Zmiana stężenia PTH ogólnie i w podgrupach ze wzgl. na wcześniejszą terapię, stężenie iPTH 150-300 pg/ml, 120-600 lub

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

	NOS: 6 gwiazdek NICE: 6 pkt.  Okres obserwacji: 6 msc	N= 1308	✓hemodializowani	0-1000 pg/ml, redukcja iPTH $\geq$ 30%, 60% oraz zmiana stęż. wapnia całk. w surowicy, rekomendowane stęż. wapnia i fosforu w surowicy ciężka hiperfosfatemia oraz zmiana stęż. fosfatazy alkalicznej i profil bezpieczeństwa w 6 msc
<b>Izquierdo 2012</b>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne  NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.  Okres obserwacji: 3 msc	PAR <i>i.v.</i> ✓ 15 $\mu$ g/tydz. (PTH $\geq$ 300 pg/ml, wapnia $\leq$ 9,5 mg/dl oraz fosforu $\leq$ 4,5 mg/dl); ✓ 7,5 $\mu$ g/tydz. (PTH $\geq$ 300 pg/ml, wapnia $>$ 9,5 mg/dl fosforu $>$ 4,5 mg/dl)  N= 19	✓wtórna nadczynność przytarczyc; ✓hemodializowani; ✓stężenie PTH $\geq$ 300 pg/ml	Zmiana stęż. PTH, wapnia i fosforu w surowicy w 3 msc
<b>Tonbul 2012</b>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte  NOS: 6 gwiazdek NICE: 6 pkt.  Okres obserwacji: 12 msc	PAR <i>i.v.</i> ✓ 23 (SD: 7) $\mu$ g/tydz. - śr. dawka początkowa; ✓ 11 (SD: 4) $\mu$ g/tydz. - śr. dawka podtrzymująca  N= 40	✓dorośli; ✓wtórna nadczynność; przytarczyc; ✓hemodializowani; ✓stężenie iPTH $>$ 300 pg/ml	Zmiana stęż. PTH, iPTH w zakresie 150 – 300 pg/ml, zmiana stęż. wapnia w surowicy, hiperkalcemia, hiperfosfatemia, zmiana stęż. fosforu w surowicy, zmiana iloczynu wapniowo-fosforowego w 12 msc
<b>Vulpio 2011</b>	Badanie obserwacyjne, prospektywne (z uwzględnienia danych zebranych retrospektywnie dla terapii CAL przed zmianą terapii na PAR), jednoramienne, typu <i>switch</i>  NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.  Okres obserwacji: 6 msc terapii CAL, a następnie zmiana na PAR – 12 msc	PAR <i>i.v.</i> ✓ 10 (SD: 5) $\mu$ g/tydz. - śr. dawka początkowa; ✓ 12 (SD: 7) $\mu$ g/tydz. - śr. kolejne dawki w czasie 6 msc ✓ 10,5 (SD: 4) $\mu$ g/tydz. - kolejne dawki w czasie 12 msc  N= 30	✓dorośli; ✓wtórna nadczynność przytarczyc; ✓hemodializowani; ✓stężenie iPTH $>$ 300 pg/ml	Zmiana stęż. PTH, iPTH w zakresie 300-700 pg/ml, odpowiedź na leczenie (iPTH $<$ 300 pg/ml) zmiana stęż. wapnia i fosforu w surowicy, hiperkalcemia, hiperfosfatemia oraz zmiana stęż. fosfatazy alkalicznej w 6, 12 msc
<b>Fernstrom 2011</b>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe  NOS: 6 gwiazdek NICE: 6 pkt.  Okres obserwacji: 6 msc	PAR <i>i.v.</i> ✓ 12,35 $\mu$ g – śr. dawka tygodniowa przez pierwszy miesiąc ✓ 13,15 $\mu$ g – ostatni miesiąc obserwacji  N= 92	✓dorośli; ✓wtórna nadczynność; przytarczyc; ✓hemodializowani;	Redukcja iPTH $\geq$ 30%, 60% , zmiana skorygowanego stężenia wapnia (ogółem i w podgrupach), zmiana stężenia PTH ogólnie i w podgrupach, stężenie iPTH 150-300 pg/ml, ze względu na wyjściowe iPTH, zmiana stęż. fosforu w surowicy (ogólnie i w podgrupach ze względu na wyjściowe iPTH), zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego a także profil bezpieczeństwa w 6 msc
<b>Mittman 2006</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu <i>switch</i>  NOS: 6 gwiazdek NICE: 5 pkt. Okres obserwacji: 6 lub 12 msc terapii CAL, a następnie zmiana terapii na PAR – kolejne 6 i 12 msc	PAR <i>i.v.</i> (brak precyzyjnych danych na temat sposobu dawkowania leku)  N= 73 (6 msc) N= 59 (12 msc)	✓dorośli; ✓wtórna nadczynność; przytarczyc; ✓hemodializowani;	Zmiana stęż. PTH, zmiana stęż. wapnia i fosforu w surowicy, epizody hiperkalcemii, hiperfosfatemia, zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego ogólnie i w podgrupach ze względu na poziom PTH, epizody podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego, zmiana stęż. fosfatazy alkalicznej w 6, 12 msc
<b>Barton Pai 2003</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTM: IVC NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.	PAR <i>i.v.</i> (Zemplar) (średnia dawka 0,13; SD: 0,12 $\mu$ g/kg)  N= 16	✓dorośli; ✓wtórna nadczynność; przytarczyc; ✓hemodializowani;	Zmiana stęż. fosforu i PTH, iloczyn wapniowo-fosforanowy $\geq$ 70 $\text{mg}^2/\text{dl}^2$ , epizody podwyższonego wyniku iloczynu lub jego zmiana, zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [U/I], fosfor $\geq$ 6,5 mg/dl, epizody hiperfosfatemii i hiperkalcemii, skorygowane stężenie wapnia w surowicy $\geq$ 11,5

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

	Okres obserwacji: średnio 18,3 mies. (zakres 3 do 32 mies.)			mg/dl w 18,3 msc
<b>Lindberg 2001</b>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramiennie, otwarte, wieloośrodkowe  NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.  Okres obserwacji: 13 msc	PAR <i>i.v.</i> 7,5 (SD: 0,10) µg - średnia dawka  N= 164	✓dorośli; ✓wtórna nadczynność; ✓przytarczyc; ✓hemodializowani; ✓stężenie PTH ≥ 300 pg/ml	Zmiana stęż. PTH ogólnie i w podgrupie z wyjściową hipokalcemią i hiperfosfatemią, osiągnięcie rekomendowanego poziomu iPTH oraz wapnia, zmiana stęż. wapnia i fosforu w surowicy oraz zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego u chorych z wyjściową hiperfosfatemią, zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej, profil bezpieczeństwa w 9,13 msc
<b>Llach 2001</b>	Badanie prospektywne, jednoramiennie, otwarte  NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.  Okres obserwacji: 16 msc	PAR <i>i.v.</i> ✓16 (SD:3) µg – śr. dawka początkowa u pierwszych 14 chorych; ✓7 (SD:4) µg – śr. dawka początkowa u kolejnych 23 chorych  N= 37	✓wtórna nadczynność; ✓przytarczyc; ✓stężenie iPTH ≥ 600 pg/ml	Zmiana stęż. PTH, hiperfosfatemia, hiperkalcemia, zmiana stęż. fosforu i wapnia w surowicy, brak skuteczności leczenia w 6, 12, 16 msc

Oceniane w ramach niniejszej analizy punkty końcowe to w większości surogaty (m.in. zmiana stężenia PTH, zmiana stężenia wapnia, zmiana stężenia fosforu). W poniższej tabeli przedstawiono ich zestawienie: definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej wg analizy wnioskodawcy. W analizie wnioskodawcy zauważono brak definicji i dalszego omówienia zmiany stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23).

**Tabela 15. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.**

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Zmiana stężenia PTH</b>	Oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia PTH oraz odsetki chorych, u których nastąpiła określona w badaniu redukcja stężenia tego parametru. I rz. Punktem końcowym w badaniu <i>IMPACT SHPT 2012</i> było osiągnięcie iPTH w zakresie od 150 do 300 pg/ml.	Stopniowy wzrost stężenia PTH u chorych z postępującą PChN ma wielokierunkowy wpływ na organizm chorego, stąd decyduje o wysokim stopniu zachorowalności i umieralności chorych na WNP w przebiegu przewlekłej choroby nerek <sup>4</sup> . Stężenie PTH powyżej 600 pg/ml uznany jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych <sup>5</sup> . Zgodnie z wytycznymi zalecanym zakresem dla stężeń PTH w surowicy jest stężenie od 130 do 600 pg/ml.	Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy. Na podstawie zgromadzonych informacji założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których stężenie PTH znalazło się w zakresie stężeń zalecanych przez wytyczne kliniczne.
<b>Zmiana stężenia wapnia (oraz częstość występowania hiper- i hipokalcemii)</b>	Oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia wapnia oraz odsetki chorych, u których osiągnięto rekomendowane jego stężenie i u których stwierdzono hiper- lub hipokalcemię.	Hiperkalcemia (stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl) uznana jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej <sup>5</sup> .	Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy. Na podstawie zgromadzonych danych założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których stężenie wapnia uległo zmianie i zawierało się w granicach od powyżej 8,4 (granica stężenia dla hipokalcemii) do poniżej 10 mg/dl (granica stężenia dla hiperkalcemii) [Kettler 2012a/b]
<b>Zmiana stężenia fosforu</b>	Oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia fosforu oraz odsetki	Wzrost stężenia fosforanów o 1 mg/dl powoduje wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej o 6 - 8%. Wzrost	Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy. Na podstawie zgromadzonych danych

<sup>4</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Paricalcitol, capsule, 1 microgram and 2 micrograms, Zemplar® [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B76AF75E649D0839CA257BF0001C9693/\\$File/Paricalcitol%20ZEMPLAR%20Abbott%207-2%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B76AF75E649D0839CA257BF0001C9693/$File/Paricalcitol%20ZEMPLAR%20Abbott%207-2%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)

<sup>5</sup> Saliba W., El-Haddad B., *Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment*, <https://ssl.wum.edu.pl/content/22/5/,DanalInfo=.awxyCnfhmuly2s+574> (data dostępu: 21.04.2014)

<b>(oraz częstość występowania hiperfosfatemii)</b>	chorych, u których osiągnięto rekomendowane jego stężenie i u których stwierdzono hiperfosfatemii.	śmiertelności sercowo-naczyniowej jest następstwem obecności zwapnień naczyń, które zwiększają sztywność tętnic oraz obciążenie mięśnia sercowego <sup>6</sup> . Hiperfosfatemia (stężenie fosforu powyżej 6,1 mg/dl) uznana jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej <sup>5</sup> .	założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których stężenie fosforu uległo redukcji do stężenia poniżej 6,1 mg/dl.
<b>Iloczyn wapniowo-fosforanowy</b>	Oceniano średnią zmianę skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego	Wskaźnik wynoszący powyżej 72 mg2/dl2 związany jest z 34% wzrostem ryzyka zgonu oraz pojawienia się zwapnień przerzutowych. Wraz ze wzrostem każdego kolejnych 10 punktów wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego ryzyko to wzrasta o kolejne 11% <sup>5</sup> .	Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy. Na podstawie zgromadzonych informacji założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których wskaźnik uległ redukcji o co najmniej 10 punktów.
<b>Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (AP) oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP)</b>	Oceniano średnią zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej/specyficznej dla kości fosfatazy a kalicznej	Redukcja stężenia AP/BSAP jest związana z ograniczeniem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych stanowiących główną przyczynę zgonów u chorych dializowanych ze stwierdzoną WNP (Biggar 2014).	Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy, jak również danych odnoszących się do zalecanych zakresów stężeń tego parametru. Założono, że każda redukcja stężenia AP/BSAP będzie traktowana jako zmiana istotna klinicznie.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jedynie odnalezione badanie kliniczne porównujące PAR i.v. z CIN u pacjentów hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc, IMPACT SHPT, jest średniej jakości; zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia.

**W analizie wnioskodawcy wśród ograniczeń dot. jakości włączonych badań wskazano m.in.:**

- Odnaleziono tylko jedno niewielkie (łącznie 126 pacjentów) badanie bezpośrednio porównujące parykalcytol *i.v.* z cynakalcetem (badanie IMPACT SHPT). Badanie to oceniało efektywność porównywanych preparatów w krótkim horyzoncie czasowym: 28 tygodni, co nie pozwala wyciągać wniosków na temat długofalowych skutków stosowania ocenianych terapii, natomiast ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do surogatów.
- Wszystkie punkty końcowe poza częstością występowania zgonów oraz częstością wykonywania paratyroidektomii to surogaty.
- Badania obserwacyjne Brancaccio 2011 oraz Schumock 2011, w których uczestniczyli chorzy z bardzo zróżnicowanym wyjściowym, stężeniem PTH oraz u których stosowano parykalcytol w różnych dawkach.
- W badaniu Schumock 2011 nie przedstawiono danych na temat drogi podania i schematu dawkowania PAR i CIN, a różnice pomiędzy grupami dla większości danych charakteryzujących populację były istotne statystycznie. Z kolei w badaniu Brancaccio 2011 dane odnośnie sposobu dawkowania interwencji były bardzo ograniczone, dodatkowo średnie stężenie PTH było stosunkowo niskie (307 pg/ml ± 288). Jednak raportowano tu dane dla znacznie bardziej licznych grup.
- Na podstawie analizy metodyki badań (Brancaccio 2011 oraz Schumock 2011) ich jakość określono jako niską, chociaż w skali NOS zostały one ocenione jako badania stosunkowo dobrej jakości (odpowiednio 6 i 8 gwiazdek). Waga ocenianych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, gdyż są to klinicznie istotne punkty końcowe, na podstawie których możliwe jest bezpośrednie wnioskowanie na temat skuteczności analizowanej interwencji.
- Uczestnikami większości włączonych do analizy badań klinicznych byli chorzy, u których stężenie PTH wynosiło powyżej 300 pg/ml, co stanowi rozbieżność względem zapisów zawartych w programie lekowym. W większości badań jednoramiennych nie podano w kryteriach włączenia wymaganej wielkości stężenia

<sup>6</sup> Ho Ch. P., Au Y. F., *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease – recent paradigm shift in clinical management*, The Hong Kong Medical Association CME Bulletin, marzec 2009



PTH a w przypadku kiedy zamieszczano taką informację stężenie to miało wynosić powyżej 300 pg/ml (Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Tonbul 2012 i Vulpio 2011) lub co najmniej 600 pg/ml (Llach 2001).

- W części badań (Barton Pai 2003, Lindberg 2001, Llach 2001, Mittman 2006) większość uczestników była rasy czarnej.
- Część z badań włączonych do analizy przeprowadzona została na niewielkich grupach pacjentów (badanie Barton Pai 2003 – 16 chorych; Izquierdo 2012 – 19 chorych), co sprawia, że nie miały one wystarczającej mocy by wykryć mniejsze różnice pomiędzy interwencjami.
- Większość badań dotyczyła stosunkowo krótkiego okresu obserwacji, tj. do 12 miesięcy (np. 3 miesiące - Izquierdo 2012)). W 2 badaniach zaprezentowano wyniki w dłuższym okresie obserwacji - 18 miesięcy (Brancaccio 2011) oraz około 17 miesięcy w grupie chorych poddanych terapii PAR i.v. oraz około 14 miesięcy w grupie chorych leczonych CIN p.o. (Schumock 2011) oraz dla badań jednoramiennych: maksymalnie 18,3 miesiąca (Barton Pai 2003) lub 16 miesięcy (Llach 2001).

W analizie wnioskodawcy oprócz badania RCT uwzględniono również liczne badania jednoramienne, w ocenie Agencji skoncentrowano się na jakości kluczowych dowodach naukowych – badanie IMPACT SHPT. Nie oceniono jakości badań jednoramiennych, których metodykę opisano bardzo pobieżnie.

### **Ograniczenia odnoszące się do jakości badania IMPACT SHPT wskazane przez Agencję:**

- W trakcie badania do randomizacji włączono pacjentów, u których poziom iPTH wahał się od 300 do 800 pg/ml, a średni poziom iPTH wyniósł  $509 \pm 147,7$  pg/ml. Po stratyfikacji poziomy iPTH w poszczególnych ramionach były zbliżone (parykalcytol i.v. ok. 526,3 pg/dL; cynaklacet i.v. 521,1 pg/dL). Autorzy badania nie podali zakresów ani rozkładu tego parametru, a jedynie średnią wartość, nie można więc określić jaka część pacjentów miała wartość iPTH między 300-500 pg/ml przed rozpoczęciem terapii. Nie można zatem określić, jak duży wpływ na ostateczne wyniki badania miała grupa pacjentów w łagodniejszym stanie klinicznym niż ta kwalifikująca się do programu lekowego. Stanowi to czynnik ograniczający możliwość uogólnienia wyników uzyskanych w badaniach do rzeczywistej populacji pacjentów leczonych w programie lekowym.
- Wyjściowy poziom iloczynu Ca x P pacjentów włączonych do ramienia prakalcytolu i.v. wynosił  $\leq 75$   $\text{mg}^2/\text{dL}^2$ , podczas gdy europejskie wytyczne oraz w europejskiej części badania zakładał  $\leq 70$   $\text{mg}^2/\text{dL}^2$ .
- Protokół badania przewidywał, że w grupie kontrolnej wszyscy pacjenci otrzymywali CIN oraz niskie dawki witaminy D (dokserkalcyferol lub alfakalcydiol), dlatego pacjenci stanowili niejednorodną populację pod względem rodzaju stosowanego preparatu (łącznie z CIN) witaminy D. Pacjenci leczeni w USA otrzymywali dożylny dokserkalcyferol, pozostali natomiast doustny alfakalcydiol. W warunkach polskich stosowany jest alfakalcydiol lub kalcytriol (dokserkalcyferol nie jest dostępny w Polsce). Niejednorodność ta wynika z różnic w praktyce klinicznej pomiędzy ośrodkami.
- W grupie badanej stosującej PAR, w przypadku wystąpienia hiperkalcemii (poziom wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dL), często związanej ze stosowaniem preparatów witaminy D, protokół przewidywał dodanie CIN do PAR.
- Dawkowanie leków w porównywanym badaniu było zgodne z zaleceniami w ChPL Paricalcitol, roztwór do wstrzykiwań. Dawkę wyjściową dla tego preparatu ustala się na podstawie poziomu iPTH, w badaniu w ramieniu PAR i.v. wyjściową dawkę oblicza się podobnie, na podstawie poziomu iPTH.
- Podano informację, iż 3 pacjentów ze stwierdzoną hiperkalcemią (5 w ramieniu parykalcytolu i.v.) w następstwie, której zastosowano leczenie cynaklacetem zostali włączeni do analizy efektywności klinicznej, nie podając jednocześnie dlaczego pozostałych 2 nie włączono do ww. analizy. Według autorów analizy po przeprowadzeniu analizy wrażliwości nie zmieniło to końcowego wyniku na korzyść stosowania parykalcytolu i.v.
- Badanie IMPACT SHPT przeprowadzono metodą otwartej próby, a zatem zarówno pacjenci, jak i lekarze znali rodzaj stosowanej w danym przypadku terapii. Mogło to wpłynąć na nastawienie samych pacjentów odnośnie oczekiwanych efektów zdrowotnych. Brak podwójnego zaślepienia może również stanowić źródło błędów systematycznego związanego z oceną punktów końcowych, zwłaszcza tych, w przypadku których ocena ma charakter subiektywny. W przypadku badania IMPACT SHPT większość ocenianych parametrów ma charakter obiektywny (laboratoryjny), a zatem wpływ braku zaślepienia na ich ocenę wydaje się być niewielki.

- Błąd „z utraty” może wynikać z wykluczenia z analizy danych niektórych kategorii pacjentów (np. tych którzy nie otrzymali wymaganej liczby dawek leku) bądź z brakiem pomiarów (np. w przypadku pacjentów, którzy wcześniej opuścili badanie). Zgodnie z protokołem badania IMPACT SHPT do analizy skuteczności włączono tylko pacjentów, u których wykonano co najmniej dwa pomiary poziomu iPTH w okresie pomiędzy 21. a 28. tygodniem badania trwającego 28 tygodni. Z powodu takiej konstrukcji analizy danych, nie uwzględniono około 20% pacjentów zrandomizowanych (od 16% do 23% pacjentów, w zależności od ramienia), dlatego stosunkowo duży odsetek pacjentów został utracony z oceny skuteczności.

Ze względu na metodykę włączone badania obserwacyjne mają szereg ograniczeń. Autorzy badania ankietowego Brancaccio 2011 wskazują na kilka ograniczeń tj.: niewystarczająca liczba pacjentów, heterogenna populacja oraz różnice w czasie trwania leczenia między poszczególnymi pacjentami dla 4 kolejno przeprowadzonych ankiet w trakcie trwania badania. Ograniczenia wskazywane przez autorów badania Schumock 2011 są następujące: rzetelność kodowania rozpatrywanych danych pacjentów może być wysoce zmienna, błąd selekcji (ang. *selection bias*). Ponadto ograniczeniem były posiadane dane dostępne w bazach danych a nie te mierzone (np. stężenie iPTH). Z tego powodu na podstawie używanej bazy danych (MCCE) można było określić ilość przeprowadzonych zabiegów paratyroidektomii, lecz bez oceny przyczyny doprowadzającej do podjęcia decyzji o przeprowadzeniu tego zabiegu.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników względem wybranego komparatora (cynakalce) było niemożliwe z uwagi na identyfikację tylko jednego badania RCT (IMPACT SHPT), porównującego bezpośrednio parykalcytol z cynakalce. Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych z badania IMPACT SHPT. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5.

W analizie wnioskodawcy nie zidentyfikowano publikacji zawierających dane na temat minimalnych różnic będących różnicami istotnymi klinicznie, w związku z czym dokonano próby jej określenia na podstawie zgromadzonych w analizie informacji. Nie zidentyfikowano również publikacji, w której precyzyjnie określona zostałaby wartość graniczna dla parametru NNT, zgodnie z którą możliwe byłoby obiektywne określenie siły.

Większość badań zawierała ocenę skuteczności przeprowadzoną w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów). Badania te nie były ukierunkowane na ocenę chorobowości oraz śmiertelności. Wnioskodawca, jako uzupełnienie wniosku, przedstawił obszernie wyniki badań, zidentyfikowanych w ramach przeglądu uzupełniającego, w których oceniano zależność pomiędzy stężeniem iPTH a ryzykiem zgonu u pacjentów hemodializowanych. Wyniki odnalezionych badań nie są spójne – w jednych badaniach wykazywano brak istotnej statycznie zależności pomiędzy wartością stężenia iPTH a ryzykiem zgonu, podczas gdy w innych badaniach stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko zgonu u pacjentów w pewnych przedziałach stężeń iPTH. Uwaga Agencji: pacjenci leczeni PAR oraz CIN prawdopodobnie docelowo będą znajdowali się w podobnych przedziałach stężeń iPTH w związku z czym również ryzyko zgonu w tych grupach powinno być jednakowe lub zbliżone. Ponadto, decyzja o szacowaniu przeżycia w grupach PAR i CIN na podstawie dostępnych danych wymagałaby przyjęcia założeń, które w konsekwencji obniżałyby dokładność oszacowań.

Konstrukcja badania IMPACT SHPT, w którym zaplanowano dwie identyczne grupy otrzymujące CIN doustny w dawce 30 mg, jako grupy kontrolnej dla parykalcytolu podawanego dożylnie i doustnie. W Polsce dostępny jest jedynie PAR podawany dożylnie, w analizie uwzględniono jedynie porównanie w ramieniu z postacią dożylną PAR, jednak nie zostało to dokładnie opisane przez wnioskodawcę.

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. i cynakalce w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc – poziomem PTH  $\geq 500$  pg/ml, jednakże ze względu na charakter dostępnych badań klinicznych, wyniki prezentowanej analizy dotyczą nieco szerszej populacji (pacjentów, u których poziom PTH wynosił  $>300$  pg/ml). Populacja odznaczała się mniejszym zaawansowaniem choroby, gdyż badanie IMPACT SHPT obejmowało pacjentów z początkowym iPTH=300-800. W programie lekowym nie wprowadza się górnego zakresu dla tego parametru.

Część wyników badań jednoramiennych zamieszczona została w postaci skumulowanej (ale bez przeprowadzania metaanalizy) z powodu znacznej heterogeniczności.

#### **Wnioskodawca wskazuje następujące ograniczenie analizy:**

- Ekstrakcja części wyników z włączonych badań (wyniki przedstawione m.in. w postaci wykresów) została przeprowadzona z wykorzystaniem programu umożliwiającego odczytanie odpowiednich danych, co wiąże się z określoną niepewnością związaną z precyzją odczytu.

## 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu *i.v.* i cynakalcetu *p.o.* w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (poziom PTH  $\geq 500$  pg/ml) w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5 u pacjentów hemodializowanych. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności PAR *i.v.* vs CIN w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u pacjentów z PChN hemodializowanych (badanie IMPACT SHPT – Kettler 2012b), w 21-28 tydz. okresu obserwacji.

Punkt końcowy		PAR <i>i. v.</i>	CIN <i>p.o.</i>	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		n (%) N = 52	n (%) N = 49			
Liczba pacjentów z poziomem iPTH w zakresie 150–300 pg/mL		30 (57,7)	16 (32,7)	<b>2,81 [1,25; 6,33]</b>	<b>0,25 (0,06; 0,44)</b>	4 [3; 17]
redukcja poziomu iPTH	$\geq 30\%$	44 (84,6)	24 (49,0)	<b>5,73 [2,24; 14,65]</b>	<b>0,36 (0,19; 0,53)</b>	3 [2; 6]
	$\geq 50\%$	34 (65,4)	11 (22,4)	<b>6,53 [2,70; 15,75]</b>	<b>0,43(0,26; 0,60)</b>	3 [2; 4]
Hipokalcemia <sup>#</sup>		0 (0)	23 (46,9)	<b>0,01 [0,03; 0,18]</b>	<b>-0,47 (-0,61; -0,33)</b>	3 [2; 4]
hiperkalcemia <sup>###</sup>		4 (7,7)	0 (0)	9,19 [0,48; 175,23]	0,08 (-0,003; 0,16)	NS

<sup>#</sup>zdefiniowana jako średnia wartość wapnia < 8,4 mg/dl (2,09 mmol/l); <sup>###</sup>zdefiniowana jako średnia wartość wapnia > 10,5 mg/dl (2,63 mmol/l);

Wyniki dotyczące odsetków chorych, którzy osiągnęli pożądane stężenie iPTH (150–300 pg/ml) lub redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50% wykazują znamienne statystycznie przewagę PAR *i.v.* nad CIN w przypadku wszystkich wspomnianych wyżej punktów końcowych w ciągu 21-28 tygodni (NNT = 3- 4 odpowiednio dla poszczególnego punktu końcowego). W przypadku hipokalcemii odnotowano istotną statystycznie przewagę PAR *i.v.* w porównaniu do CIN (NNT= 3) w czasie 21-28 tygodni obserwacji, inaczej niż odnośnie hiperkalcemii, gdzie nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Należy jednak zwrócić uwagę, iż analiza wyników bezpieczeństwa dla populacji ITT, wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść parykalcytolu w zakresie hiperkalcemii prawdopodobnie związanej z leczeniem (patrz rozdział 3.3.3).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności PAR *i.v.* vs CIN w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u pacjentów z PChN hemodializowanych (badanie IMPACT SHPT – Kettler 2012b, Cozzolino 2014), 28 tydz. okresu obserwacji.

Punkt końcowy		PAR <i>i. v.</i> n (SD) N = 60	CIN <i>p.o.</i> n (SD) N = 60	MD (95% CI)
Zmiana poziomu (średnia; SD)	iPTH [pg/mL]	-244,2 (281,95)	-78,4 (281,95)	<b>-165,80 [-266,69; -64,91]</b>
	Skorygowanego stężenia Ca [mg/dL]	0,5 (0,77)	-0,7 (0,78)*	<b>1,20 [0,92; 1,48]</b>
	P [mg/dL]	0,2 (1,55)	-0,2 (1,55)	0,40 [-0,15; 0,95]
	Ca x P [mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> ]	4,1 (12,39)	-5,0 (12,39)	<b>9,10 [4,67; 13,53]</b>
Stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l]		-19,1 (46,67) <sup>^</sup>	30,5 (46,42) <sup>^</sup>	<b>-49,60 [-67,79; -31,44]</b>
Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej [j.m./l]		-9,3 (25,46) <sup>^</sup>	21,2 (25,46) <sup>^</sup>	<b>-30,50 [-40,48; -20,52]</b>
Zmiana stężenia FGF-23 [log pg/ml]		0,9 (nd)	-0,5 (nd)	<b>1,4 (p&lt; 0,001)</b>

\* N= 61, ^ N= 50

Różnica średniej zmiany stężenia iPTH w surowicy wyniosła -165,80 pg/ml (95% CI: -266,69; -64,91) i była statystycznie istotna na korzyść PAR *i.v.* w 28 tygodniu badania. Raportowano istotną różnicę zmiany skorygowanego stężenia wapnia na niekorzyść PAR *i.v.* wobec CIN, jednak dla średniej zmiany stężenia fosforu w surowicy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w okresie obserwacji wynoszącym 28 tygodni. Ponadto odnotowano istotną statystycznie przewagę CIN w porównaniu do PAR *i.v.* dot. średniej zmiany skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Wykazano istotnie statystyczne różnice na korzyść PAR *i.v.* odnośnie średnich zmian stężenia fosfatazy alkalicznej (AP) oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP) w czasie 28 tygodni. W grupie PAR *i.v.* nastąpił również wzrost stężenia białka FGF-23 (czynnika wzrostu fibroblastów 23) natomiast w grupie CIN odnotowano jego istotny spadek (p<0,001) w porównaniu do PAR *i.v.* w czasie 28 tyg. obserwacji.

Wyniki analizy w odniesieniu do większości punktów końcowych dotyczących ocenianych parametrów biochemicznych wskazują na istotnie wyższą skuteczność parykalcytolu *i.v.* względem cynakalcetu w czasie 28 tygodni obserwacji. Jedynie wyniki dotyczące zmiany skorygowanego stężenia wapnia, skorygowanego

ilożynu wapniowo fosforanowego oraz zmiany stężenia FGF-23 wskazują istotną statystycznie przewagę cynakalcetu w 28 tygodni badania.

### Skuteczność praktyczna

Ocena skuteczności praktycznej PAR *i.v.* względem CIN *p.o.* została przeprowadzona na podstawie wyników z badań z grupą kontrolną *Brancaccio 2011* oraz *Schumock 2011* w odniesieniu do dłuższych okresów obserwacji odpowiednio 18 oraz ok. 14,5-17,5 miesięcy, względem klinicznie istotnych punktów końcowych tj.: prawdopodobieństwo zgonów; częstość przeprowadzania paratyroidektomii ogółem oraz w podgrupach; czas do przeprowadzenia paratyroidektomii.

W badaniu *Brancaccio 2011* raportowano, że brak istotnie statystycznych różnic między PAR *i.v.* a CIN *p.o.* (w skojarzeniu z VDRA lub nie) odnośnie prawdopodobieństwa występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny ( $p=0,39$ ) oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych ( $p=0,60$ ) w czasie 18 msc obserwacji. Ze względu na niepewność liczebności analizowanych grup przedstawionych w badaniu, zdecydowano o przedstawieniu wyników wyłącznie za pomocą wskaźnika  $p$ .

Tabela 18. Wyniki skuteczności praktycznej - Schumock 2011.

Punkt końcowy	PAR <i>i. v.</i>	CIN <i>p.o.</i>	RR <sup>^^</sup> (95% CI)	IS
Częstość przeprowadzania paratyroidektomii [wskaźnik częstości/liczba pacjentolat]*	0,58/100 <sup>^</sup>	2,24/100 <sup>^^</sup>	<b>0,26 [0,12; 0,52]</b>	<b>TAK</b>
Czas do przeprowadzania paratyroidektomii [liczba dni]	535 (259; 810)	443 (355; 531)	-	NIE ( $p=0,377$ )

\* Częstość występowania zdarzenia to wystąpienie zdarzenia na liczbę pacjentolat (ang. incident rate); <sup>^</sup> przeprowadzono 11 paratyroidektomii w całkowitym okresie obserwacji wynoszącym 689,128 dni; <sup>^^</sup> przeprowadzono 34 paratyroidektomie w całkowitym okresie obserwacji wynoszącym 553,293 dni; <sup>^^</sup> stosunek współczynników częstości (RR; ang. rate ratio) - w epidemiologii jest względną miarą różnicy, używany do porównania częstości występowania zdarzeń występujących w danym momencie. Typowym zastosowaniem tego wskaźnika w analitycznych badaniach epidemiologicznych jest poszukiwanie związku przyczynowego między pewnym czynnikiem a ryzykiem (w publikacji zaznaczono, że był to: unadjusted rate ratio);

Natomiast w badaniu *Schumock 2011* wykazano, że częstość przeprowadzania paratyroidektomii jest istotnie statystycznie niższa o 74% (11 paratyroidektomii w grupie PAR oraz 34 paratyroidektomii w grupie cynakalcet) w grupie pacjentów otrzymujących PAR *i.v.* w porównaniu do CIN *p.o.* Jednak w odniesieniu do czasu do przeprowadzenia zabiegu paratyroidektomii, kolejnego punktu końcowego, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy parikalcytolem a cynakalcetem.

Tabela 19. Częstość przeprowadzania paratyroidektomii ogółem oraz w podgrupach, PAR *i.v.* vs CIN *p.o.* – badanie Schumock 2011.

Punkt końcowy	HR* (95% CI)	IS
Ogółem	<b>0,214 (0,0996; 0,4584)</b>	<b>TAK (<math>p&lt;0,001</math>)</b>
Wiek	<b>0,951 (0,9253; 0,9764)</b>	<b>TAK (<math>p&lt;0,001</math>)</b>
Płeć męska	0,705 (0,3865; 1,2865)	NIE ( $p=0,255$ )
Anemia	0,607 (0,2813; 1,3097)	NIE ( $p=0,203$ )
Zaburzenia lekowe	0,653 (0,0879; 4,8516)	NIE ( $p=0,677$ )
Niepowikłana cukrzyca	1,080 (0,4636; 2,5139)	NIE ( $p=0,859$ )
Cukrzyca z powikłaniami	0,661 (0,2716; 1,6083)	NIE ( $p=0,361$ )
Zaburzenia płynów i elektrolitów	0,812 (0,4304; 1,5300)	NIE ( $p=0,519$ )
Choroba serca	1,452 (0,7303; 2,8861)	NIE ( $p=0,288$ )
Nadciśnienie	1,440 (0,6673; 3,1061)	NIE ( $p=0,353$ )
Zaburzenia metabolizmu lipidów	1,246 (0,5934; 2,6167)	NIE ( $p=0,561$ )
Zaburzenia dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,566 (0,2005; 1,5967)	NIE ( $p=0,282$ )
Otyłość	2,601 (0,9048; 7,4746)	NIE ( $p=0,076$ )
Niewydolność oddechowa	1,648 (0,6198; 4,3837)	NIE ( $p=0,317$ )
Infekcja dróg oddechowych	1,213 (0,6205; 2,3704)	NIE ( $p=0,573$ )
Infekcja wirusowa	0,910 (0,3858; 2,1479)	NIE ( $p=0,830$ )
Liczba dni dializoterapii	1,000 (0,9992; 1,0006)	NIE ( $p=0,814$ )
Nadciśnienie	1,440 (0,6673; 3,1061)	NIE ( $p=0,353$ )

\*wyniki uzyskane na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa;

Ponadto, częstość przeprowadzania paratyroidektomii analizowano ogółem oraz w podgrupach. Ryzyko wystąpienia paratyroidektomii (parametr HR) było znacząco niższe dla PAR vs CIN dla ogólnej populacji pacjentów oraz w podgrupie z uwzględnieniem wieku, w pozostałych podgrupach wyniki nie wskazały na istotną statystycznie przewagę PAR vs CIN. W tabeli zamieszczonej powyżej przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono również wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z **7 badań jednoramiennych**: Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Llach 2001, Tonbul 2012. Ze względu jednak na niską jakość tych badań (mała liczebność, rozbieżność dot. okresu interwencji 3–18 msc odstąpiono od dokładnego prezentowania wyników w niniejszej analizie weryfikacyjnej, przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski. Zdecydowano się na pominięcie przedstawiania wyników 2 badań jednoramiennych typu *switch*: Mittman 2006 (publikacja Mittman 2010) oraz Vulpio 2011 opisanych w analizie wnioskodawcy ze względu na metodykę obu badań.

Tabela 20. Wyniki skuteczności klinicznej dot. zmiany stężenia PTH oraz odsetka pacjentów osiągających określone przez wytyczne wyniki – badania jednoramienne.

Badanie	PK	PAR i. v. śr wyjściowa (SD)/ n(%)	PAR i. v. śr końcowa (SD)/ n(%)	N	MD (SD)
<b>3 msc</b>					
Izquierdo 2012	Zmiana stężenia PTH [pg/ml]	441,0 (221,0)	205,0 (172,0)	19	-236,0 (213,82)
Tonbul 2012	Odsetek chorych z wynikami zgodnie z wytycznymi KDOQI (150 -300 pg/ml)	-	1 (2,5)	40	-
<b>6 msc</b>					
Biggar 2014	Ogółem	518,9 (368,82; 1309,68)	264,0 (158,1; 700,0)	1308	-254,9 (bd)^
	Pacjenci stosujący uprzednio CIN	595,3 (bd)	287,0 (bd)	bd	-308,3 (bd)^
	Pacjenci niestosujący uprzednio CIN	503,0 (bd)	261,1 (bd)	bd	-241,9 (bd)^
Biggar 2014	Redukcja iPTH $\geq 30\%$	-	824 (63,0)	1308	-
	Redukcja iPTH $\geq 60\%$	-	470 (35,9)		-
Biggar 2014	Odsetek chorych z wynikami zgodnie z wytycznymi KDOQI (150 -300 pg/ml)	127 (9,7)	356 (27,2)	1308	-
Tonbul 2012		bd	6 (15,0)	40	-
Fernstrom 2011	Ogółem	510,0 (346; 753)	283,0 (212; 437)	72	-227 (bd)^
	Chorzy z wyjściowym iPTH >300	584,0 (440; 757)	323,0 (205; 466)	57	-261,0 (bd)^
	Chorzy z wyjściowym iPTH $\leq 300$	226,0 (163; 267)	206,0 (124; 248)	15	-20 (bd)^
	Odsetek chorych z wynikami zgodnie z wytycznymi KDOQI (150 -300 pg/ml)	bd	29 (39,2) – ITT 22 (38,6) - PP	74 - ITT 57 - PP	-
	Redukcja iPTH $\geq 30\%$ (wyjściowe iPTH >300)	-	42 (62,2)	74	-
Lindberg 2001	Zmiana stężenia iPTH	628,3 (354,09)	330,9 (352,36)	109*	-297,4 (bd)
Llach 2001		901,0 (352,8)	428,75 (491,91)	37	-472,25 (bd)
<b>12 msc</b>					
Llach 2001	Zmiana stężenia iPTH	901,0 (352,8)	184,26 (373,72)	37	-716,74 (bd)
Tonbul 2012		747,9 (465; 861)	307,3 (81; 392)	43	-440,6 (bd)^
Tonbul 2012	Odsetek chorych z wynikami zgodnie z wytycznymi KDOQI (150 -300 pg/ml)	bd	11 (27,5)	40	-
<b>13 msc</b>					
Lindberg 2001	Zmiana stężenia iPTH	668,4 (390,11)	259,1 (279,37)	67	-409,1 (286,57)
	Odsetek chorych z wynikami zgodnymi z wytycznymi (100 - 300 pg/ml)	-	35 (52,2)		-
<b>16 msc</b>					
Llach 2001	Zmiana stężenia iPTH	901,0 (352,8)	165,0 (145,99)	37	-736 (bd)
	Brak skuteczności leczenia	-	2 (5,4)		-

	(iPTH >900)				
<b>18,3 msc</b>					
<b>Barton Pai 2003</b>	<b>Zmiana stężenia iPTH</b>	705,0 (423,0)	821,0 (480,0)	16	116 (502,04)

^wyniki przedstawiono jako mediany (rozstęp międzykwartylowy); \* dla wyniku wyjściowego N=164; \*\*uśredniony czas obserwacji, zakres (3; 32);

Wyniki dotyczące redukcji **stężenia PTH** wskazują na istotną skuteczność parykalcytolu dla poszczególnych badań:

- 3 msc obserwacji – Izquierdo 2012;
- 6 msc obserwacji – Biggar 2014, Fernstrom 2011 oraz Llach 2001;
- 12 msc obserwacji – Llach 2001, Tonbul 2012;
- 16 msc obserwacji – Llach 2001.

Natomiast statystycznych różnic pomiędzy wyjściowym i końcowym stężeniem PTH nie odnotowano w uśrednionym czasie 18,3 miesiący obserwacji w badaniu Barton Pai 2003.

Ponadto w 3 badaniach analizowano odsetki chorych, u których stężenie iPTH mieściło się w zakresie wyznaczonym przez wytyczne KDOQI (zakres od  $\geq 150$  do  $< 300$  pg/ml PTH) odpowiadające zakresom iPTH w programie lekowym. Wyniki są następujące:

- W badaniu Biggar 2014 odsetek chorych ze stężeniem iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi KDOQI wzrósł z 9,7 wyjściowo do 27,2 po 6 msc obserwacji;
- W badaniu Tonbul 2012 po 3 miesiącach obserwacji u większości chorych (97,5%) stężenie iPTH przekraczało zakres zgodny z wytycznymi KDOQI, natomiast u 2,5% stężenie iPTH znajdowało się w zakresie zgodnym z wytycznymi KDOQI. Po 6 miesiącach odsetki te wzrosły odpowiednio do 15,0%, a po 12 miesiącach do 27,5%;
- W badaniu Lindberg 2001 u ponad połowy (52,2%) chorych osiągnięto zalecane stężenie PTH w czasie 13 miesięcy okresu obserwacji.

W badaniu Llach 2001 u dwóch chorych (5,4%) wykazano brak skuteczności leczenia, definiowany jako stężenie iPTH powyżej 900 pg/ml, w czasie 16 miesięcy obserwacji. W badaniu Biggar 2014 odnotowano redukcję stężenia iPTH o co najmniej 30% u 63,0% chorych oraz o co najmniej 60% u 35,9% chorych. Natomiast w badaniu Fernstrom 2011 w podgrupie chorych z wyjściowym stężeniem iPTH  $> 300$  pg/ml redukcję stężenia PTH o co najmniej 30% odnotowano odpowiednio u 62,2% chorych.

Tabela 21. Wyniki skuteczności klinicznej dot. zmiany stężenia wapnia oraz odsetka pacjentów osiągających określone przez wytyczne wyniki – badania jednoramienne.

Badanie	PK	PAR i. v. śr wyjściowa (SD)/ n(%)	PAR i. v. śr końcowa (SD) / n(%)	N	MD (SD)
<b>3 msc</b>					
Izquierdo 2012	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/m]	8,59 (0,58)	9,44 (0,71)	19	0,85 (0,81)
<b>6 msc</b>					
Biggar 2014	Zmiana stężenia wapnia całkowitego w surowicy [mmol/l]	2,27 (2,12; 2,43)	2,35 (2,23; 2,52)	1308	0,08 (bd)^
	Zmiana hiperkalcemii*	2,65 (0,13)	2,52 (0,19)^#	121^	-0,13 (bd)
	Odsetek chorych z rekomendowanym stężenia wapnia w surowicy	638 (48,8)	578 (44,2)	1308	-
Fernstrom 2011	Zmiana skorygowanego stężenia wapnia ogółem [mmol/l]	2,45 (bd)	2,57 (bd)	72	0,12 (bd)^
	Zmiana skorygowanego stężenia wapnia u chorych z wyjściowym iPTH $> 300$	2,45 (2,32; 2,56)	2,57 (2,45; 2,68)	57	0,12 (bd)^
Lindberg 2001	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	9,06 (1,02)	9,80 (1,15)	110*	0,74 (bd)
Llach 2001	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	9,4 (1,22)	9,74 (1,58)	37	0,34 (bd)
<b>12 msc</b>					
Llach 2001	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	9,4 (1,22)	9,84 (2,07)	37	0,44 (bd)
Tonbul 2012	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	8,9 (0,8)	9,4 (0,7)	43	0,5 (bd)
Tonbul 2012	Hiperkalcemia [mg/ml]	10,2 -11,0	17 (42,5)	40	-

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

		>11,0	11 (27,5)		-
Llach 2001	Hiperkalcemia <sup>&amp;</sup>	-	7 (50,0) <sup>1</sup>	14	-
	Lekka hiperkalcemia <sup>&amp;&amp;</sup>	-	1 (4,3) <sup>2</sup>	23	-
13 msc					
Lindberg 2001	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	8,88 (0,82)	9,62 (0,90)	67	0,74 (bd)
	Odssetek chorych z rekomendowanym stężenia wapnia w surowicy $\leq 11,5$ mg/ml	-	66 (98,5)		-
16 msc					
Llach 2001	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	9,4 (1,22)	9,7 (1,22)	37	0,3 (10,27)
18,3 msc					
Lindberg 2001	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	9,06 (1,02)	9,80 (1,15)	110*	0,74 (bd)

<sup>^</sup> wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartalowy); # brak możliwości odczytania miar rozrzutu znajdujących się na wykresie przedstawionym w badaniu Fernstrom 2011; \* dla wyniku wyjściowego N=164; \*\* uśredniony czas obserwacji, zakres (3; 32); \* zdefiniowana jako stężenie wapnia w surowicy  $\geq 2,55$  mmol/l; ## wynik po 4 miesiącach terapii PAR; ^^ 77 chorych z tej podgrupy było wcześniej leczonych aktywną witaminą D lub jej analogami, natomiast 19 chorych zwiększyło dawki lub rozpoczęło przyjmowanie CIN w czasie badania; & hiperkalcemię odnotowano po pierwszych 2 mies. badania (w czasie gwałtownego spadku iPTH) u chorych, u których zastosowano początkową dawkę PAR w stosunku 1:4 do uprzednio stosowanego kalcytriolu; wszystkie epizody hiperkalcemii, z wyjątkiem jednego, były bezobjawowe; && przypadek lekkiej hiperkalcemii (10,7 mg/dl) odnotowano po zmianie początkowej dawki PAR na 1:3 do uprzednio stosowanego kalcytriolu; <sup>1</sup> 34 epizody u 17 chorych; <sup>2</sup> 15 epizodów u 11 chorych;

Wykazano brak istotnego wzrostu **stężenia wapnia w surowicy** przy podawaniu parykalcytolu w 12 msc obserwacji (Tonbul 2012) oraz 16 msc obserwacji (Llach 2001).

W kilku badaniach wykazano wzrost stężenia wapnia ale bez podania informacji nt. istotności statystycznej wyników w:

- 6 msc obserwacji – Biggar 2014, Lindberg 2001, Llach 2001;
- 12 msc obserwacji – Llach 2001, Tonbul 2012;
- 13 oraz 18,3 msc obserwacji – Lindberg 2001.

Raportowano również wyniki dotyczące zmiany stężenia wapnia, które wskazują na istotny wzrost Ca w przypadku parykalcytolu w:

- 3 msc obserwacji – Izquierdo 2012;
- 6 msc obserwacji – Fernstrom 2011 (ogółem oraz w w grupie iPTH >300).

Natomiast w badaniu Biggar 2014 odnotowano redukcję hiperkalcemii o średnio 0,13 mmmol/l (nie przedstawiono danych odnośnie istotności statystycznej zmiany wyników) oraz nieznaczny spadek odsetka chorych z zalecanym stężeniem wapnia w surowicy z 48,8% do 44,2% w czasie 6 miesięcy terapii PAR i.v. W badaniu Lindberg 2001 zarejestrowano, iż po 13 miesiącach terapii parykalcytolem i.v. u 98,5% chorych osiągnięto rekomendowane stężenie wapnia w surowicy. W badaniu Llach 2001 oceniono również, iż stan hiperkalcemii obecny był u 50,0% chorych w tym lekkiej hiperkalcemii u 4,3% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji. Natomiast w 12 miesiącu (Tonbul 2012) wskazano natomiast, że hiperkalcemia (definiowana jako Ca 10,2-11,0 mg/dl) wystąpiła u 42,5% chorych, oraz u 27,5% uczestników badania (powyżej 11,0 mg/dl).

Tabela 22. Wyniki skuteczności klinicznej dot. **zmiany stężenia fosforu** oraz odsetka pacjentów osiągających określone przez wytyczne wyniki – badania jednoramienne.

Badanie	PK	PAR i. v. śr wyjściowa (SD)/ n(%)	PAR i. v. śr końcowa (SD) / n(%)	N	MD (SD)
3 msc					
Izquierdo 2012	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/m]	4,25 (0,71)	4,81 (1,11)	19	0,56 (0,99)
6 msc					
Biggar 2014	Zmiana stężenia fosforu całkowitego w surowicy [mmol/l]	1,92 (1,60; 2,26)	1,91 (1,62; 2,30)	1308	-0,01 (bd) <sup>^</sup>
	Ciężka hiperfosfatemia > 2,6 mmol/l [mmol/l] <sup>*</sup>	2,92 (bd)	2,50 (bd)	33 <sup>^^^</sup>	-0,42 (-0,81; -0,01) <sup>##</sup>
	Odssetek chorych z	460 (35,2)	483 (36,9)	1308	-

	rekomendowanym stężenia fosforu w surowicy				
Fernstrom 2011	Zmiana stężenie fosforu w surowicy [mmol/l]	1,76 (bd)	1,65 (bd)	72	-0,11 (bd)^
	Zmiana stężenia fosforu u chorych z wyjściowym iPTH >300 #	1,8 (bd)	1,7 (bd)	57	-0,10 (bd)^
Lindberg 2001	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	5,73 (1,54)	6,37 (1,77)	109*	0,64 (bd)
Llach 2001		6,1 (1,22)	5,85 (1,52)	37	0,25 (bd)
Llach 2001		Hiperfosfatemia	-		6 (16,2)^
<b>12 msc</b>					
Llach 2001	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	6,1 (1,22)	5,73 (2,68)	37	0,37 (bd)
Tonbul 2012		4,6 (1,1)	4,5 (0,9)	43	0,1 (1,77)
Tonbul 2012	Hiperfosfatemia [mg/ml]	5,5 -6,0 <sup>a</sup>	23 (57,0)	40	-
		>6,0 <sup>a</sup>	26 (65,0)		-
<b>13 msc</b>					
Lindberg 2001	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	5,52 (1,39)	6,08 (2,05)	67	0,56 (bd)
	Odsetek chorych z rekomendowanym stężenia fosforu w surowicy ≤ 6,5 mg/dl	-	42 (62,7)		-
<b>16 msc</b>					
Llach 2001	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	6,1 (1,22)	5,8 (1,22)	37	-0,3 (6,19)
<b>18,3 msc **</b>					
Barton Pai 2003	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	6,2 (2,0)	6,4 (1,6)	16	0,2 (bd)

<sup>a</sup>wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy); # brak możliwości odczytania miar rozrzutu znajdujących się na wykresie przedstawionym w badaniu *Fernstrom 2011*; \*dla wyniku wyjściowego N=164; \*\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32); ^^ w 3 przypadkach hiperfosfatemia miała charakter przemijający, natomiast u kolejnych 3 chorych hiperfosfatemia miała charakter nawrotowy i uniemożliwiła kontynuację terapii; & 50 epizodów u 23 chorych; && 74 epizody u 26 chorych; ## redukcja o 14,4% po 6 miesiącach terapii PAR, dodatkowo autorzy badania wskazali, że redukcja ta była w dużej mierze niezależna od dodatkowego stosowania związków wiążących fosforany; ^^ w wynikach tej podgrupy chorych oprócz ciężkiej hiperfosfatemii wykazano również stężenie iPTH ≥ 800 pg/ml;

Wyniki dotyczące zmiany **stężenia fosforu** w surowicy analizowano we wszystkich badaniach jednoramiennych włączonych do analizy. Wykazano brak istotnego wzrostu stężenia fosforu w surowicy przy podawaniu parykalcytolu w 6 msc obserwacji w badaniu *Fernstrom 2011* dla populacji ogólnej oraz dla subpopulacji z wyjściową wartością iPTH > 300 oraz *Biggar 2014*. Ponadto brak istotnej różnicy wykazano dla dłuższego okresu obserwacji, po 12 miesiącach (*Tonbul 2012*), 16 msc (*Llach 2001*) oraz 18,3 msc (*Barton Pai 2003*) obserwacji.

W kilku badaniach wykazano wzrost stężenia fosforu jednak bez przedstawienia informacji nt. istotności statystycznej wyników w:

- 6 msc obserwacji – *Lindberg 2001*, *Llach 2001*;
- 12 msc obserwacji – *Llach 2001*;
- 13 msc obserwacji – *Lindberg 2001*.

Raportowano również wyniki dotyczące zmiany stężenia fosforu, które wskazują na istotny wzrost F w przypadku parykalcytolu w 3 msc obserwacji (*Izquierdo 2012*).

W ramach badania *Biggar 2014* odnotowano istotną statystycznie redukcję hiperfosfatemii o 14,6% a także odnotowano wzrost odsetka chorych z rekomendowanym stężeniem fosforu w surowicy z 35,2% do 36,9% po 6 miesiącach leczenia parykalcytolem i.v. Podobnie w badaniu *Lindberg 2001* wskazano, że u 62,7% chorych osiągnięto rekomendowane stężenie fosforu w surowicy ale po 13 miesiącach terapii parykalcytolem i.v. W dwóch badaniach analizowano również odsetki chorych ze stanem hiperfosfatemii, u 16,2% chorych zaraportowano hiperfosfatemię w czasie 6 miesięcy obserwacji (*Llach 2001*). Zaś w badaniu *Tonbul 2012* wskazano, że hiperfosfatemia (5,5-6,0 mg/dl) wystąpiła u 57,0% chorych, natomiast o cięższy stan hiperfosfatemii (> 6,0 mg/dl) u 65,0% uczestników badania w czasie 12 miesięcy

Tabela 23. Wyniki skuteczności klinicznej dot. zmiany stężenia **ilożynu wapniowego-fosforanowego** oraz odsetka pacjentów osiągających określone przez wytyczne wyniki – badania jednoramienne.

Badanie	PAR i. v.	PAR i. v.	MD (SD)
---------	-----------	-----------	---------



„Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

	PK	śr wyjściowa (SD)/ n(%)	śr końcowa (SD) / n(%)	N	
<b>6 msc</b>					
Fernstrom 2011	Zmiana iloczynu wapniowego-fosforanowego ogółem#	4,19 (bd)	4,27 (bd)	72	0,08 (bd)^
	Zmiana iloczynu wapniowego-fosforanowego u chorych z wyjściowym iPTH >300 #	4,41 (bd)	4,34 (bd)	57	-0,07 (bd)^
Lindberg 2001	Zmiana iloczynu wapniowego-fosforanowego	51,73 (13,96)	62,56 (17,64)	109*	10,83 (bd)
<b>12 msc</b>					
Tonbul 2012	Zmiana iloczynu wapniowego-fosforanowego	41,4 (11,6)	42,8 (10,3)	43	1,4 (12,67)
<b>13 msc</b>					
Lindberg 2001	Zmiana iloczynu wapniowego-fosforanowego	51,73 (13,96)	58,84 (20,22)	67*	7,11 (bd)
	Osiągnięcie rekomendowanego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego*	-	54 (80,6)	67	-
<b>18,3 msc **</b>					
Barton Pai 2003	Zmiana iloczynu wapniowego-fosforanowego [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	65,0 (20,0)	65,0 (16,0)	16	0,0 (bd)

^ wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartylowy); # brak możliwości odczytania miar rozrzutu znajdujących się na wykresie przedstawionym w badaniu *Fernstrom 2011*; \* dla wyniku wyjściowego N=164; \*\* uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Wyniki dotyczące zmiany stężenia **iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy** są następujące. Brak istotnej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy wykazano w czasie 6 miesięcy obserwacji w badaniu *Fernstrom 2011* (ogółem oraz w podgrupach) oraz w czasie 12 miesięcy (*Tonbul 2012*) i 18,3 miesięcy (*Llach 2001*) terapii PAR i.v. Natomiast wzrost wyniku dla tego punktu końcowego odnotowano w badaniu *Lindberg 2001* w 6 oraz 13 miesiącu obserwacji (jednak brak danych odnośnie istotności statystycznej tej zmiany). Ponadto w badaniu tym (*Lindberg 2001*) wskazano, że u 80,6% chorych osiągnięto rekomendowany wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego po 13 miesiącach terapii parykalcytolem.

Tabela 24. Wyniki skuteczności klinicznej dot. zmiany stężenia **fosfatazy alkalicznej** oraz odsetka pacjentów osiągających określone przez wytyczne wyniki – badania jednoramienne.

Badanie	PK	PAR i. v. śr wyjściowa (SD)/ n(%)	PAR i. v. śr końcowa (SD) / n(%)	N	MD (SD)
<b>6 msc</b>					
Biggar 2014	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m/l]	98,0 (77,72; 136,79)	83,0 (65,29; 116,58)	1 308	-15,0 (-14,0; -9,0)^**
<b>9 msc</b>					
Lindberg 2001	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m/l]	bd	bd	80	-62,0 (154,74)**
<b>18,3 msc ***</b>					
Barton Pai 2003	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m/l]	105,0 (58,0)	152,0 (100,0)	16	47,0 (bd)

^ wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartylowy); \* redukcja o 15,3% po 6 miesiącach terapii PAR; \*\* istotną statystycznie redukcję stężenia fosfatazy alkalicznej odnotowywano w ciągu całego okresu obserwacji, w badaniu podano wynik dla 9 mies., ponieważ wtedy nastąpiła największa redukcja; \*\*\* uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Wykazano istotną redukcję między wyjściowym a końcowym stężeniem **fosfatazy alkalicznej w surowicy** w ramach badań *Biggar 2014* oraz *Lindberg 2001* w czasie odpowiednio 6 oraz 9 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniu *Barton Pai 2003* wykazano istotny wzrost stężeniem fosfatazy alkalicznej w surowicy w czasie średnio 18,3 miesięcy.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z CHPL, często ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią PAR są: zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność przytarczyc), hiperkalcemia/hiperfosfatemia, bóle głowy, zaburzenia smaku, świąd.

ChPL zawiera także dodatkowe ostrzeżenia:

- nadmierne zmniejszenie stężenia parathormonu może spowodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i prowadzić do choroby metabolicznej kości. Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości końcowych wymaga monitorowania pacjenta i indywidualnego dostosowania dawki;
- w razie wystąpienia istotnej klinicznie hiperkalcemii, gdy pacjent otrzymuje wiążący fosforany preparat zawierający wapń, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie wiążącego fosforany preparatu zawierającego wapń;
- duże dawki preparatów zawierających wapń lub leki tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko hiperkalcemii;
- jednocześnie z PAR nie należy przyjmować zw. Fosforów i poch. wit. D z powodu zwiększonego ryzyka hiperkalcemii;
- jednocześnie z PAR nie należy przyjmować zw. zawierających magnez, ponieważ może wystąpić hipermagnezemia;
- nie należy długotrwale podawać preparatów zawierających glin (np. leków zobojętniających sok żołądkowy, wiążący fosforany) z produktami leczniczymi zawierającymi wit. D, ponieważ mogą zwiększyć się stęż. glinu we krwi i wystąpić może toksyczne działanie glinu na kości;
- hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozydy naparstnicy stosowane są jednocześnie z parykalcytolem.
- należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania parykalcytolu z ketokonazolem ze względu na możliwość interakcji ketokonazolu z enzymami, które odpowiadają za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D;
- produkt zawiera 11% (v/v) etanolu (alkoholu). Jest to szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową.
- należy to także wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczące bezpośredniego porównania bezpieczeństwa PAR z CIN (badanie IMPACT SHPT) przedstawiono w poniższej tabeli. Uzyskane wyniki wskazują, że w odniesieniu do częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych profil bezpieczeństwa PAR *i.v.* oraz CIN *p.o.* nie wykazuje istotnych statystycznie różnic. Wśród zdarzeń potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu *i.v.* istotnie częściej występowała hiperkalcemia, natomiast w grupie cynakalcetu istotnie częściej raportowano przypadki hipokalcemii a także nudności. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 25. Wyniki bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania parykalcytolu *i.v.* z CIN (badanie IMPACT SHPT) – 28 tyg.

Zdarzenia niepożądane (AE)	PAR <i>i.v.</i>	CIN <i>p.o.</i>	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
	n (%) N = 62	n (%) N = 64			
ogółem	50 (80,6)	54 (84,6)	0,77 [0,31; 1,94]	-0,04 [-0,17; 0,10]	NS
Zgony	1 (1,6)	0 (0)	3,15 [0,13; 78,72]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS
prowadzące do utraty z badania	2 (3,2)	10 (15,6) <sup>b</sup>	<b>0,18 [0,04; 0,86]</b>	<b>-0,12 [-0,22; -0,02]</b>	<b>9 [5; 41]</b>
AE prowadzące do utraty z badania	Zaparcia	0 (0)	0,20 [0,01; 4,25]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
	Nudności	0(0)	2 (3,1)	0,20 [0,01; 4,25]	-0,03 [-0,08; 0,02]
prowadzące do przerwania leku	17 (27,4)	17 (26,6)	1,04 [0,48; 2,29]	0,01 [-0,15; 0,16]	NS
o poważnym stopniu nasilenia	11 (17,7)	15 (23,4)	0,70 [0,29; 1,68]	-0,06 [-0,20; 0,08]	NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	22 (35,5)	28 (43,8)	0,71 [0,35; 1,45]	-0,08 [-0,25; 0,09]	NS
Poważne niepożądane zdarzenia sercowe (MACE)	6 (9,7)	2 (3,1)	3,32 [0,64; 17,13]	0,07 [-0,02; 0,15]	NS
Zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem	n (%) N = 62	n (%) N = 64	OR[95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
Ogółem	8 (12,9)	17 (26,6)	0,41 [0,16; 1,03]	-0,14 [-0,27; 0,0001]	NS
Hiperkalcemia	5 (8,1)	0 (0) <sup>b</sup>	<b>12,34 [0,67; 228,05]</b>	<b>0,08 [0,01; 0,15]</b>	<b>12 [6; 100]</b>
Hipokalcemia	0 (0)	9 (14,1) <sup>b</sup>	<b>0,05 [0,00; 0,82]</b>	<b>-0,14 [-0,23; -0,05]</b>	<b>8 [5; 20]</b>
Hiperfosfatemia	0 (0)	0 (0)	-	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Zaparcia	0 (0)	2 (2,9)	0,20 [0,01; 4,25]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
Nudności <sup>#</sup>	0 (0)	5 (7,8)	<b>0,09 [0,00; 1,60]</b>	<b>-0,08 [-0,15; -1,01]</b>	<b>13 [7; 100]</b>

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

Zdarzenia niepożądane (AE)	PAR i.v.	CIN p.o.	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
	n (%) N = 62	n (%) N = 64			
Wymioty	0 (0)	4 (6,3)	0,11 [0,01; 2,04]	-0,06 [-0,13; 0,003]	NS
Skurcz mięśni	0 (0)	2 (3,1)	0,20 [0,01; 4,25]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS

b -  $p < 0,05$ ; # w badaniu nie wykazano, iż różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie;

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu porównywanych grupach. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - ogółem, ciężkich (SAE) oraz o poważnym nasileniu. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do utraty z badania, był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej PAR. Jednocześnie w grupie PAR odnotowano numerycznie większą (nieistotny statystycznie wynik) liczbę zdarzeń sercowych (MACE) niż w grupie kontrolnej, co zdaniem autorów publikacji mogło być związane z tym, że grupa PAR była bardziej obciążona pod względem częstości występowania cukrzycy typu 1 oraz przerostu lewej komory serca. Jeden z pacjentów leczonych dożylnym parykalcytolem zmarł na skutek zatrzymania akcji serca, przypadek ten został uznany przez autorów badania jako niezwiązany z leczeniem.

Dodatkowo wykonano ocenę bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. w oparciu o wyniki z 4 jednoramiennych badań obserwacyjnych (Biggar 2014, Fernstrom 2011, Lindberg 2001, Tonbul 2012) gdzie raportowano częstość występowania zgonów czy zdarzeń/działań niepożądanych dla okresów obserwacji wynoszących od 6 do 13 miesięcy.

W badaniu Biggar 2014, w populacji 1 308 chorych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy odnotowano 71 zgonów (5,4%), natomiast w badaniu Lindberg 2001 w populacji 164 chorych po 13 miesiącach – 10 zgonów (6,1%). Ponadto w ramach badania Biggar 2014 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 21,1% chorych, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem u 11,8% chorych w 6 miesiącu obserwacji. Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi były: hospitalizacje (8,4%) chorych, przeszczep nerki (0,8%) oraz posocznica (0,7%).

W badaniu Fernstrom 2011, wskazano, że najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożdanym była hospitalizacja z różnych przyczyn (45,0%) oraz posocznica (5,4%). W badaniu Lindberg 2001 odnotowano zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z leczeniem ogółem u (26,2%) w 13 msc okresu obserwacji\*\*\*. Ponadto w badaniu Tonbul 2012 raportowano jedynie typowe działania niepożądanych – hiperkalcemię (powód 25% przerwania leczenia) i/lub hiperfosfatemię (powód 58% przerwania leczenia) w 12 msc badania.

Jedynie w 2 badaniach obserwacyjnych raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem parykalcytolem (badanie Lindberg 2001 raportuje jedynie o prawdopodobnym związku z leczeniem). W badaniu Biggar 2014 ogółem u 12,8% chorych oraz dla ciężkich przypadków u 4,3% chorych wystąpiły AE związane z leczeniem w 6 msc badania, w tym głównie raportowano pogorszenie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemię (2,2% chorych). Autorzy badania wskazali te wyniki jako zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego badanego leku. Zaś dla badania *Fernstrom 2011* nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożdanego związanego z leczeniem parykalcytolem wśród uczestników badania w takim samym okresie obserwacji. W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6, 13 msc (Biggar 2014, Fernstrom 2011, Lindberg 2001).

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v. n/N (%)	
Biggar 2014	Zgony (6 msc)	71/1308 (5,4)	
Lindberg 2001	Zgony (13 msc)	10* /164 (6,1)	
<b>6 msc</b>			
Biggar 2014	Zdarzenia niepożądane ogółem	276**/1 308 (21,1)	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	155/ 1 308 (11,8)	
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ogółem	167/1 308 (12,8)
		pogorszenie hiperfosfatemii	33 /1 308 (2,5)
		hiperkalcemia	29/1308 (2,2)
	Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie działania niepożądane ogółem	56/1 308 (4,3)
		hospitalizacja	110/1 308 (8,4)
przeszczepienie nerki		10/1 308 (0,8)	
	posocznica	9/ 1 308 (0,7)	

		Zawał mięśnia sercowego	7/ 1 308 (0,5)
		zablokowanie przetoki	7/ 1 308 (0,5)
Fernstrom 2011	Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane	posocznica	5/92 (5,4)
		dusznicza bolesna	2/92 (2,2)
		udar mózgu	2/92 (2,2)
		ból w klatce piersiowej	2/92 (2,2)
		duszność	2/92 (2,2)
		utrudnione gojenie się rany	2/92 (2,2)
		infekcja	2/92 (2,2)
		zawał mięśnia sercowego	2/92 (2,2)
		zapalenie płuc	2/92 (2,2)
		zakażenie górnych dróg oddechowych	2/92 (2,2)
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ogółem	0/92 (0,0)
	Ciężkie zdarzenia możliwe związane z leczeniem	splątanie	1/92 (1,1)
		hiperkalcemia	1/92 (1,1)
Hospitalizacja jako ciężkie zdarzenie niepożądane			41/92 (45,0)
<b>13 msc</b>			
Lindberg 2001	Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z leczeniem - ogółem		43/164 (26,2)
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania***	Ogółem	25/164 (15,2)
		hiperkalcemia	17/164 (10,3)
		hiperfosfatemia	9/164 (5,5)
	Zmiany parametrów życiowych^		0/164 (0,0)
Podwyższone stężenie wapnia (> 11,5 mg/dl) u chorych z iPTH < 100 pg/ml		0/15 (0,0)	

\* z czego 1 przypadek zgonu z powodu ostrego napadu astmy u chorego w wieku 61 lat, uznano za możliwe związane z leczeniem; w badaniu nadmieniono obecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy w wywiadzie; \*\*raportowano 507 zdarzeń u 276 chorych; \*\*\*jako zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z leczeniem; ^do parametrów życiowych zaliczono: temperaturę ciała, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, puls oraz masę ciała.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa w celu odnalezienia informacji dotyczących ocenianej interwencji (EMA, FDA, również w bazie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Wnioskodawca informuje, że nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronach EMA, FDA i URPL dla parykalcytolu i.v. Odnaleziono jedynie 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierającą dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, tj. Charakterystykę Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius.

Agencja wykonała przeszukanie kontrolne, na stronie FDA odnaleziono informację na temat korekty ulotki informacyjnej produktu Zemplar. Zmiana w 2009 dotyczyła podrozdziału „Adverse Events during Post-marketing Experience” i polegała na zastąpieniu sformułowania „obrzęk jamy ustnej i twarzy” określeniem „obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani)”.

Odnalezione informacje nie wpływają na ogólne wnioski z oceny analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. i cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (poziom PTH  $\geq$  500 pg/ml) w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5 u pacjentów hemodializowanych. Do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT (IMPACT SHPT), oraz do analizy skuteczności praktycznej: 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (Brancaccio 2011 oraz Schumock 2011) w odniesieniu do dłuższych okresów obserwacji oraz 7 badań jednoramiennych (Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Llach 2001, Tonbul 2012). Ponadto włączono 2 badania typu *switch*: Mittman 2006 (publikacja Mittman 2010) oraz Vulpio 2011.

Celu tego nie udało się w pełni zrealizować, gdyż jedyne odnalezione badanie kliniczne porównujące bezpośrednio oceniane technologie, obejmowało inną populację: do badania włączani byli pacjenci z iPTH=300-800, a więc w mniej zaawansowanym stadium choroby.

### Skuteczność

Badanie IMPACT SHPT, na którym oparto analizę kliniczną, było randomizowaną próbą kliniczną bez zaślepienia, obejmowało zaledwie 126 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 28 tygodni. Ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów), z wykorzystaniem metody PP. Z uwagi na te i inne ograniczenia badania bezpośrednio porównującego PAR i CIN, mimo istotnej statystycznie przewagi w wynikach skuteczności dla tego pierwszego, autorzy raportu wnioskodawcy zdecydowali się na konserwatywne wnioskowanie na temat wyników analizy klinicznej i uznanie ocenianych technologii za porównywalne.

W badaniu IMPACT SHPT wykazano istotną statystycznie przewagę parykalcytolu *i.v.* nad CIN w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek chorych, którzy osiągnęli pożądane stężenie iPTH między 150–300 pg/ml). Ponadto skuteczność PAR *i.v.* została potwierdzona istotnie statystycznie wyższym odsetkiem chorych, u których osiągnięto redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50% w czasie 21 - 28 tygodni. Podsumowując krótko wyniki analizy w odniesieniu do badania IMPACT SHPT dla większości punktów końcowych dotyczących ocenianych parametrów biochemicznych wskazują na istotnie wyższą skuteczność parykalcytolu *i.v.* względem cynakalcetu. Jedynie wyniki dotyczące zmiany skorygowanego stężenia wapnia, skorygowanego iloczynu wapniowo fosforanowego oraz zmiany stężenia FGF-23 wskazują przewagę cynakalcetu.

Natomiast podsumowując skuteczność praktyczną w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, dot. oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (badanie Brancaccio 2011) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem *i.v.* oraz cynakalcetem w czasie 18 miesięcy. Ponadto wykazano, że częstość przeprowadzania paratyreidektomii jest istotnie statystycznie niższa w grupie PAR w porównaniu do grupy CIN natomiast w odniesieniu do czasu do przeprowadzenia tego zabiegu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami (Schumock 2011).

### Bezpieczeństwo

Wyniki uzyskane na podstawie badania *IMPACT SHPT* wskazują, że profil bezpieczeństwa PAR oraz CIN w okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca (28 tygodni) w większości nie wykazuje istotnie statystycznych różnic. Istotne statystycznie różnice na korzyść parykalcytolu wykazano w odniesieniu do częstości występowania nudności oraz hipokalcemii oraz brak przewagi w zakresie częstości występowania hiperkalcemii.

Ocena bezpieczeństwa parykalcytolu dokonana na podstawie badań jednoramiennych zarówno dla 6 miesięcy dla okresu obserwacji wynoszącego ponad 13 miesięcy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych utrzymywała się w zakresie od 21 do 26% chorych, a ciężkich zdarzeń niepożądanych na poziomie 12% chorych. Działania niepożądane odnotowano u 13% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji, a ciężkie działania niepożądane u 4% chorych. Wśród działań niepożądanych odnotowanych u ponad 1% chorych wskazano jedynie pogorszenie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemię (2,2% chorych).

Na podstawie przeprowadzonych analiz wnioskodawca wnioskuje o udowodnionej skuteczności parykalcytolu vs CIN w populacji chorych na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek oraz o korzystnym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Jest to podejście konserwatywne.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Odnaleziono 1 analizę ekonomiczną (Sharma 2014), w której porównywano opłacalność parykalcytolu względem cynakalcetu u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc poddawanych hemodializie. W analizie wykorzystano wyniki badania IMPACT SHPT. Terapia PAR okazała się być terapią zarówno skuteczniejszą, w zakresie redukcji iPTH do wartości z zakresu 150-300 pg/mL, jak i tańszą od terapii CIN. Oszacowana różnica kosztów całkowitych wyniosła 5 814\$, terapia PAR była terapią dominującą nad CIN (ICER = -25 389 \$ za redukcję iPTH do wartości 150-300 pg/mL).

Tabela 27. Opublikowane analizy ekonomiczne.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Sharma 2014</b>  <u>Źródła finansowania:</u> m.in. Amgen, AbbVie, Affymax	USA	PAR vs CIN	<b>Technika:</b> analiza kosztów-efektywności <b>Perspektywa:</b> płatnik publiczny <b>Horyzont czasowy:</b> 1 rok <b>Źródło danych o skuteczności:</b> IMPACT Study	<b>Wyniki:</b> Efektywność: redukcja iPTH do 150-300 pg/mL: PAR: 56,9%; CIN: 34,0%; ΔE: 22,9% <b>Koszty całkowite:</b> PAR: 10 153\$; CIN: 15 967\$; ΔC: 5 814\$ ICER: -25 389 \$ za redukcję iPTH do wartości 150-300 pg/mL <b>Wnioski:</b> PAR jest terapią dominującą nad CIN.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddanych hemodializie.

#### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), co uzasadniono przyjęciem założenia o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością parykalcytolu a cynakalcetu.

Przewagę skuteczności parykalcytolu nad cynakalcetem w analizie klinicznej wykazano względem surogatów, których zdaniem autorów analizy, nie można przenieść na długość przeżycia chorych (LYG) lub ich długości życia skorygowanej o jakość (QALY). Przyjęte podejście uznano za konserwatywne.

#### Porównywane interwencje

Parykalcytol porównywano z cynakalcetem.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (tj. NFZ oraz pacjentów). Ponieważ lek będzie finansowany w ramach programu lekowego to pacjent nie będzie ponosił kosztów związanych z leczeniem, a wyniki obydwu perspektyw będą jednakowe.

#### Horyzont czasowy

Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, co odpowiada średniemu okresowi trwania dializoterapii.

#### Dyskontowanie

Koszty dykontowano na poziomie 5%; efekty nie zostały uwzględnione w analizie w związku z czym nie zachodziła potrzeba ich dyskontowania.

#### Koszty

Uwzględniono jedynie koszty parykalcytolu oraz cynakalcetu, pozostałe koszty uznane za nieróżnicujące (koszt związany z diagnostyką i kwalifikacją do programu; koszt podania leku; koszt monitorowania). Koszty leczenia działań niepożądanych wykluczono z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w ich występowaniu w grupie parykalcytolu oraz cynakalcetu.

**Model**

Model został zbudowany w programie MS Excel 2013 i zawiera elementy stworzone w VBA.

Kluczowe założenia:

1. W celu określenia początkowej dawki PAR wykorzystano średnie początkowe iPTH wśród chorych z iPTH>500 pg/ml, zarejestrowanych w bazie danych stacji dializ obsługiwanych przez podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego. Średnie iPTH w tej grupie wyniosło 987 pg/ml, stąd początkowa dawka parykalcytolu przyjęta w analizie wyniosła 12,33 µg. Założono, że okres dostosowywania dawki wyniesie około 4 miesiące, a zmiany dawki nastąpią w 2 oraz 3 miesiącu o odpowiednio 7,5% oraz 36% (Mitsopoulos 2006). Na końcu okresu dostosowywania dawka wyniesie 6,6 µg. PAR będzie podawany co 2 dzień w trakcie hemodializ (ok. 182 podania/rok).
2. Schemat dawkowania CIN ustalono na podstawie ChPL dla produktu leczniczego *Mimpara* oraz badania IMPACT SHPT (Ketteler 2012), początkowa dawka wynosiła 30 mg a po 24 tyg. leczenia 61,60 mg. Dlatego założono, że dawka ustabilizuje się na poziomie 60 mg, czyli wartości zalecanej przez WHO oraz polskich ekspertów klinicznych.
3. Nie uwzględniono podawania CIN w przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów stosujących PAR z uwagi na brak stosownych zapisów w projekcie programu lekowego.
4. Lek Paricalcitol Fresenius zostanie umieszczony w odrębnej grupie limitowej.

Tabela 28. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr		Wartość		Źródło
Długość cyklu*		4 tygodnie		ChPL ( <i>Mimampra</i> , <i>Paricalcitol Fresenius</i> )
Liczba podań leku w ciągu cyklu	PAR	14		
	CIN	28		
Średnie stężenie iPTH w grupie chorych z iPTH>500 [pg/ml]		987,00		Dane ze stacji dializ
<b>Dawkowanie</b>				
Średnia dawka na podanie leku [mg]*	PAR	0,0070		PAR: IMPACT SHPT
	CIN	58,14		CIN: <i>ChPL Mimpara</i>
<b>Dane Kosztowe</b>				
Średni dobowy koszt leków [PLN]	PAR	z RSS		Na podstawie zaproponowanej ceny zbytu netto
		bez RSS		
	CIN	46,69		Wykaz Leków Refundowanych (cena ważona wielkością udziałów poszczególnych opakowań w wielkości refundacji DDD w okresie lipiec 2012-styczeń 2014)

\* średnia dla obydwu okresów, czyli dostosowywania dawki i podawania dawki podtrzymującej (CIN: 60mg; PAR: 6,7µg)

**Analiza wrażliwości**

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem parametrów obarczonych największą niepewnością, których zmiana może istotnie wpłynąć na wyniki. Autorzy deklarują przeprowadzenie analizy wartości skrajnych dla tych parametrów.

Tabela 29. Parametry analizy wrażliwości.

Parametr analizy wrażliwości	Wartość		Źródło danych do zakresu zmienności	Uzasadnienie zakresu zmienności
Stoпа dyskontowa kosztów	Min.	0,00%	Wytoczne AOTM; Rozporządzenie MZ w sprawie wymagań minimalnych	
Horyzont czasowy (w cyklach)	Min.	13,04	Założenie	Horyzont 1-roczny
	Max.	65,22		Horyzont 5-letni
Średnia dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych [mg]	Max.	0,0079	Opinie ekspertów klinicznych	Maksymalna wskazana dawka [przyp. analityka:

				średnia z wartości wskazanych przez ekspertów]
Średnie początkowe stężenie iPTH z badania <i>Ketteler 2012</i> [pg/ml]	Min.	526,30	IMPACT SHPT ( <i>Ketteler 2012</i> )	Początkowe stężenie z jednego badania oceniającego skuteczność PAR vs. CIN

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczenia wymienione w AE wnioskodawcy są powtórzeniem założeń dotyczących schematu dawkowania, wyodrębnienia kosztów różnicujących, długości przyjętego horyzontu czasowego oraz odstąpienia od uwzględnienia danych dla bezpieczeństwa.

### Uwagi Agencji

Podstawowym zastrzeżeniem do analizy wnioskodawcy jest brak przetestowania w ramach analizy wrażliwości innych sposobów dostosowywania dawki oraz ustalania dawki na podstawie innych źródeł danych. Ponieważ zmiany dawkowania PAR w sposób istotny wpływają na wyniki analizy to wnioskowanie na temat opłacalności PAR względem CIN jedynie na podstawie wariantu podstawowego oraz jednego wariantu analizy wrażliwości, w którym przyjęto inną wartość dla dawki podtrzymującej (dawka PAR 7,9 µg) co powoduje zmianę wartości kosztu inkrementalnego względem wariantu podstawowego o 403,96%, obarczone jest znaczną niepewnością. Dawkę podtrzymującą PAR w wariantcie podstawowym ustalono na podstawie opinii ekspertów przyjmując dolną granicę wskazanego zakresu dawkowania (6,7 µg). W ramach obliczeń własnych Agencji analizę wrażliwości uzupełniono o obliczenia przeprowadzone z wykorzystaniem górnego zakresu dawki wskazanej przez ekspertów (9,2 µg). Wariant ten jest spójny z wartościami raportowanymi w badaniu *Barton 2003* (średnie iPTH 705±423 pg/ml) o 18-miesięcznym okresie obserwacji, gdzie średnia dawka na podanie wynosiła ok. 9,5 µg.

Średni okres dostosowywania dawki PAR, w analizie wnioskodawcy, przyjęto na podstawie badania *Mitsopoulos 2006* (ok. 4 msc), w którym populacją byli pacjenci ze średnim wyjściowym iPTH 516±148 pg/mL. Dawka w momencie rozpoczęcia leczenia, liczona z uwzględnieniem takiego samego schematu jak ten przedstawiony w programie lekowym, wynosiła ok. 6,5 µg, podczas gdy w analizie wnioskodawcy dawka początkowa była blisko 2-krotnie większa i wynosiła 12,33 µg. W związku z powyższym okres dostosowywania dawki w populacji pacjentów z wyższym iPTH również może być dłuższy, czego w analizie nie uwzględniono. Zgodnie z zapisami programu lekowego dostosowywanie dawki może trwać nawet 6 mscy, jednak tego wariantu również nie przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Należy zauważyć, że dawka podtrzymująca w badaniu *Mitsopoulos 2006* jest mniejsza niż dawka przyjęta w analizie wnioskodawcy (ok. 4,1 µg vs 6,7 µg). Wartość z badania *Mitsopoulos 2006* jest zbliżona do dawek raportowanych w innych badaniach oceniających stosowanie parykalcytolu w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc poddawanych hemodializie, mianowicie w badaniu *Tonbul 2012* (ok. 3,6 µg, średnie wyjściowe iPTH 747±497 pg/ml) oraz *Llach 2001* (ok. 3-4 µg, wyjściowe iPTH >800 pg/ml). Przy czym, okres dostosowywania dawki w badaniach *Tonbul 2012* i *Llach 2011* był dłuższy niż ten w analizie wnioskodawcy (ok. 12 msc). W ramach obliczeń własnych Agencji analizę wrażliwości uzupełniono o obliczenia przeprowadzone dla dawki podtrzymującej z badania *Mitsopoulos 2006*.

Wariant analizy wrażliwości, w którym ustalano dawkowanie na podstawie wyjściowego stężenia iPTH z badania *Ketteler 2012*, jest mało wiarygodny z uwagi na istotne różnice w charakterystyce populacji zakwalifikowanej do badania IMPACT SHPT a populacji docelowej dla programu lekowego. W badaniu IMPACT SHPT oceniano populację pacjentów ze stężeniem iPTH od 300 do 800 pg/mL (średnie iPTH 509±147,7pg/ml), podczas gdy do programu lekowego będą kwalifikowani pacjenci z iPTH>500 pg/ml.

W ramach analizy wrażliwości nie przetestowano dostosowywania dawki z uwzględnieniem schematu ustalania dawki dla PAR przedstawionego w programie lekowym, wykorzystano jedynie algorytm do wyznaczenia dawki początkowej. Nie wskazano również powodów dla odstąpienia od testowania tego wariantu.

Wartość średniego wyjściowego iPTH w analizowanej populacji przyjęto na podstawie danych dla wszystkich pacjentów leczonych w stacjach dializ obsługiwanych przez podmiot odpowiedzialny dla produktu Paricalcitol Fresenius. Danych tych nie przedstawiono w raporcie w związku z czym nie można ich zweryfikować.



## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populację docelową scharakteryzowano jedynie za pomocą wyjściowej wartości iPTH, co było konieczne do ustalenia dawki początkowej. Przy wskazanych założeniach dla analizy wnioskodawcy inne parametry nie były wymagane do przeprowadzenia obliczeń.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	<p>Przyjęto konserwatywne założenie o braku różnic w skuteczności PAR i CIN argumentując to brakiem podstaw do wnioskowania o długości przeżycia chorych lub ich jakości życia na podstawie surogatów – wyniki badania klinicznego z randomizacją (IMPACT SHPT) wskazują na przewagę PAR nad CIN w zakresie redukcji iPTH.</p> <p>Wnioskodawca, jako uzupełnienie wniosku, przedstawił obszernie uzasadnienie dla odstąpienia od szacowania zyskanych lat życia na podstawie wartości iPTH. Przesłankami do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów były wyniki badań, zidentyfikowanych w ramach przeglądu uzupełniającego, w których oceniano zależność pomiędzy stężeniem iPTH a ryzykiem zgonu u pacjentów hemodializowanych. Wyniki odnalezionych badań nie są spójne – w jednych badaniach wykazywano brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy wartością stężenia iPTH a ryzykiem zgonu, podczas gdy w innych badaniach stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko zgonu u pacjentów w pewnych przedziałach stężeń iPTH. Ponadto, zwrócono uwagę, że pacjenci leczenia PAR oraz CIN prawdopodobnie docelowo będą znajdowali się w podobnych przedziałach stężeń iPTH w związku z czym również ryzyko zgonu w tych grupach powinno być jednakowe lub zbliżone. Ponadto, decyzja o szacowaniu przeżycia w grupach PAR i CIN na podstawie dostępnych danych wymagałaby przyjęcia założeń, które w konsekwencji obniżałyby dokładność oszacowań.</p> <p>Agencja przyjmuje argumenty wnioskodawcy i uznaje przyjętą technikę analityczną za właściwą.</p>
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Na podstawie badania klinicznego z randomizacją (IMPACT SHPT) wykazano, że stosowanie PAR wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją stężenia iPTH niż stosowanie CIN. Uzyskane wyniki są surogatami i nie szacowano jak zmiana tych parametrów przekłada się na twarde punkty końcowe.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w związku z czym nie zachodziła potrzeba ekstrapolacji wyników na dłuższy horyzont czasowy niż okres stosowania leku.

Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	n.d.	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, efektów nie uwzględniano.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	n.d.	Nie przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	n.d.	Nie przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	Z uwagi na uwzględnienie kosztów leków jako jedynej kategorii kosztowej oraz istotnego wpływu zmian dawkowania na wyniki analizy, właściwym wydaje się być przetestowanie w ramach analizy wrażliwości innych sposobów dostosowywania dawki lub określenie dawek z wykorzystaniem innych źródeł danych. Dużym ograniczeniem wydaje się być nie uwzględnienie schematu dostosowywania dawki przedstawionego w programie lekowym.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w Agencji polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz wartości skrajnych do modelu; sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy; sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania; sprawdzenie czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję modelu, testowanie wartości zerowych oraz skrajnych dla kosztów produktu leczniczego parykalcitol zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów podczas weryfikacji formuł w arkuszu Excel.

Opis modelu przedstawiony w wersji papierowej analizy jest spójny z modelem przesłanym w arkuszu MS Excel. Dokument elektroniczny jest edytowalny i dopuszcza możliwość ingerencji użytkownika.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Na podstawie badania klinicznego z randomizacją można wnioskować, że stosowanie PAR wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją stężenia iPTH niż stosowanie CIN. Jednak nie można na tej podstawie wnioskować o zyskanych latach życia lub zwiększeniu jakości życia pacjentów. W wyjaśnieniach wnioskodawcy, przesłanych w ramach uzupełnień wymagań minimalnych, zwrócono uwagę, że pacjenci leczeni PAR oraz pacjenci leczeni CIN docelowo będą znajdowali się w podobnych przedziałach stężeń iPTH, dlatego ryzyko zgonu dla obydwu grup powinno być jednakowe lub zbliżone. W związku z powyższym konserwatywnie przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Tabela 31. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR z CIN w (IMPACT SHPT) w 28 tyg.

Efekty zdrowotne	PAR (średnia; SD)	CIN (średnia; SD)	RD (90%CI)
Zmiana stężenia iPTH (pg/ml)	-244,2 (281,95)	-78,4 (281,95)	-165,80 (-266,69; -64,91)

Wyniki wariantu podstawowego analizy wskazują, że stosowanie PAR wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie CIN. Koszt całkowity stosowania PAR w wariantcie z RSS oszacowano na ok. [redacted] PLN, w wariantcie bez RSS na ok. [redacted] PLN, z kolei koszt całkowity stosowania CIN na ok. 47 tys. PLN. Dodatkowo, dla każdej z powyższych wartości wyznaczono zakresy zmienności przy wykorzystaniu wartości z analizy wrażliwości.

Koszt inkrementalny w wariantcie podstawowym z RSS oszacowano na [redacted], a w wariantcie bez RSS na [redacted] PLN.

Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania PAR z CIN w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Kategoria kosztów	Parykalcytol	Cynakalcet
<b>Perspektywa płatnika publicznego = perspektywa wspólna</b>		
Koszty całkowite (=koszt leku) [PLN]	[redacted]	47 416,00 (15 522,07; 76 354,39)
Różnica kosztów [PLN]	[redacted]	[redacted]

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W AE wnioskodawcy wyznaczono maksymalną cenę PAR, przy której całkowity koszt stosowania PAR zrównuje się z całkowitym kosztem stosowania CIN. W wariantcie podstawowym i bez uwzględniania RSS koszt leku oszacowano na 293,92 PLN, a w wariantcie uwzględniającym RSS na [redacted] PLN. Cenę maksymalną wyznaczono również dla wariantów analizy wrażliwości zakładających zmianę dawkowania PAR, wartości te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Cena maksymalna dla poszczególnych wariantów analizy.

Parametr	Analiza	Wartość w analizie wrażliwości [mg] <sup>#</sup>	Cena maksymalna [PLN]
<b>Wariant z RSS</b>			
Minimalna dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych [mg]	Podstawowa	0,0067	[redacted]
Średnia dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych [mg]	Wrażliwości – wnioskodawca	0,0079	[redacted]
Maksymalna dawka podtrzymująca PAR wskazana przez ekspertów klinicznych	Wrażliwości - Agencja	0,0092	[redacted]
Dawka podtrzymująca PAR na podstawie badania Mitsopoulos 2006		0,0041	[redacted]
<b>Wariant bez RSS</b>			
Minimalna dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych [mg]	Podstawowa	0,0067	301,60
Średnia dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych [mg]	Wrażliwości – wnioskodawca	0,0079	252,59
Maksymalna dawka podtrzymująca PAR wskazana przez ekspertów klinicznych	Wrażliwości - Agencja	0,0092	220,46
Dawka podtrzymująca PAR na podstawie badania Mitsopoulos 2006		0,0041	443,82

# wartość dawki na 1 podanie

Ponieważ w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym wykazano przewagę PAR nad CIN w zakresie redukcji iPTH to należy uznać, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskowanie o opłacalności PAR względem CIN zmieniło się w sytuacji, gdy testowano wartość dla średniej dawki PAR, wyznaczonej na podstawie opinii ekspertów – wartość ta jest istotnie większa niż w analizie podstawowej (ap: 0,0070 mg; aw: 0,0079 mg). Zmiana wniosku nastąpiła również w sytuacji, gdy horyzont czasowy analizy skrócono do 1 roku, co wiąże się z faktem, że dawka PAR jest stopniowo zmniejszana w 1 roku podawania natomiast dawka CIN jest stopniowo zwiększana.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Koszt [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana kosztów inkrementalnych [%]
		PAR	CIN		
<b>Wariant z RSS</b>					
Stopa dyskontowania	0%		50 975,56		-21,4%
Horyzont czasowy (w cyklach)	13,04		15 522,07		194,19%
	65,22		76 354,39		-176,20%
Średnia dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych	0,0079		47 416,00		403,96%
Średnie początkowe stężenie iPTH	523,6		47 416,00		-141,26%
<b>Wariant bez RSS</b>					
Stopa dyskontowania	0%		50 975,56		-48,88%
Horyzont czasowy (w cyklach)	13,04		15 522,07		452,50%
	65,22		76 354,39		-410,57%
Średnia dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych	0,0079		47 416,00		1226,02%
Średnie początkowe stężenie iPTH	523,6		47 416,00		-428,72%

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne Agencji dla dawki podtrzymującej stanowiącej górny zakres dawkowania wskazany przez ekspertów. W tym wariantcie koszt inkrementalny w wariantcie z RSS wynosił 13 305,66, [redacted] względem wartości kosztu inkrementalnego uzyskanej w analizie podstawowej.

Przeprowadzono także obliczenia przy wykorzystaniu dawki podtrzymującej z badania *Mitsopoulos 2006*. Ponieważ testowana dawka podtrzymująca jest niższa od tej przyjętej w analizie podstawowej wnioskodawcy to i koszt inkrementalny jest niższy [redacted].

Rozszerzenie analizy wrażliwości o inne warianty miało na celu pokazanie, że zmiany założeń odnośnie do dawkowania PAR istotnie wpływają na wyniki analizy.

Tabela 35. Obliczenia własne Agencji – analiza wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości [mg] <sup>#</sup>	Uzasadnienie	Koszt [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana kosztów inkrementalnych [%]
			PAR	CIN		
<b>Wariant z RSS</b>						
Maksymalna dawka podtrzymująca PAR wskazana przez ekspertów klinicznych	0,0092	W ramach AE wnioskodawcy przetestowano jedynie dawkę minimalną oraz średnią		47 416,00		
Dawka podtrzymująca PAR na podstawie badania <i>Mitsopoulos 2006</i>	0,0041	Badanie <i>Mitsopoulos 2006</i> zostało wykorzystane przez wnioskodawcę do dostosowywania dawki				
<b>Wariant bez RSS</b>						
Maksymalna dawka PAR wskazana przez ekspertów klinicznych	0,0092	W ramach AE wnioskodawcy przetestowano jedynie dawkę minimalną oraz średnią		47 416,00		
Dawka podtrzymująca PAR na podstawie badania <i>Mitopoulos 2006</i>	0,0041	Badanie <i>Mitsopoulos 2006</i> zostało wykorzystane przez wnioskodawcę do dostosowywania dawki				

<sup>#</sup> wartość dawki na 1 podanie

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek,

poddanych hemodializie. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), co uzasadniono przyjęciem założenia o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością parykalcytolu a cynakalcetu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (równoznacznej z perspektywą wspólną) w 3-letnim horyzoncie czasowym, odpowiadającym średniemu okresowi trwania dializoterapii. Uwzględniono jedynie koszty leków, pozostałe koszty uznając za nieróżnicujące. Wnioskodawca założył, że parykalcytol zostanie umieszczony w odrębnej grupie limitowej.

Wyniki wariantu podstawowego analizy wskazują, że stosowanie PAR wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie CIN. Koszt całkowity stosowania PAR w wariantcie z RSS oszacowano na [REDACTED] PLN, w wariantcie bez RSS na [REDACTED] PLN, z kolei koszt całkowity stosowania CIN na ok. 47 tys. PLN. Koszt inkrementalny w wariantcie podstawowym z RSS oszacowano na [REDACTED], a w wariantcie bez RSS na [REDACTED]. Maksymalną cenę PAR w wariantcie podstawowym i bez uwzględniania RSS oszacowano na 293,92 PLN, a w wariantcie uwzględniającym RSS na 301,60 PLN.

Podstawowym zastrzeżeniem do analizy wnioskodawcy jest brak przetestowania w ramach analizy wrażliwości innych sposobów dostosowywania dawki oraz ustalania dawki na podstawie innych źródeł danych. Wartości dawek inicjujących, dawek podtrzymujących oraz średnich dawek raportowanych w badaniach (*Llach 2001, Barton 2003, Mitsopoulos 2006, Tonbul 2012*) nie są spójne, w tym również pomiędzy badaniami o zbliżonych wartościach wyjściowego iPTH. Ponieważ zmiany dawkowania PAR w sposób istotny wpływają na wyniki analizy to wnioskowanie na temat opłacalności PAR względem CIN na podstawie analizy wnioskodawcy obarczone jest znaczną niepewnością.

W ramach obliczeń własnych Agencji dodano wariant analizy wrażliwości z wykorzystaniem wartości górnego zakresu dawki wskazanej przez ekspertów (9,2µg) jako wartości dawki podtrzymującej. Koszt inkrementalny dla wariantu z RSS i bez RSS wyniósł odpowiednio [REDACTED] PLN oraz 14 955,70 PLN, a cena maksymalna [REDACTED] PLN oraz 220,46 PLN.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius) stosowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w ramach *Wykazu leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawani hemodializie. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Polskiego Rejestru Nefrologicznego, badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, stanowiska ekspertów klinicznych oraz danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

Na podstawie danych pochodzących z Polskiego Rejestru Nefrologicznego, przedstawiających liczbę dializowanych w latach 1981-2009, zauważalny był w Polsce wzrost liczby pacjentów poddanych leczeniu nerkozastępczemu. Postępując się zaobserwowanym trendem oszacowano liczbę chorych, którzy będą poddani dializoterapii w latach 2014-2017. Prognozowaną liczbę pacjentów poddawanych hemodializie w kolejnych latach analizy oszacowano mnożąc liczbę chorych dializowanych przez 93,27% (odsetek hemodializ wśród wszystkich dializoterapii - na podst. Rutkowski 2007). Następnie obliczono liczbę chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc wykorzystując odsetek osób hemodializowanych, u których stężenie PTH > 300 pg/ml (25-30% - na podst. Rutkowski 2007). Populację wskazaną we wniosku refundacyjnym oraz ocenianą w niniejszej analizie oszacowano na podstawie danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia. Jest to umotywowane tym, że nie ma różnic w kryteriach włączenia pomiędzy obecnie obowiązującym *Programem lekowym*, a projektem *Programu lekowego*. Stąd populacja, która będzie stosować parykalcytol, jest tożsama z liczbą chorych już leczonych cynakalcetem, a w ramach populacji docelowej chorym dobrana zostanie odpowiednia terapia, co skutkuje podziałem rynku pomiędzy parykalcytol a cynakalcet.

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 36. Udziały terapii technologią wnioskowaną i komparatorem w leczeniu chorych włączonych do Programu lekowego.

Substancja	Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym			Udziały w rynku w scenariuszu nowym		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
PAR						
CIN						

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną.

### Horyzont czasowy

Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015-2017.

### Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie w ramach projektu *Programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.

Założenia dotyczące dawkowania paricalcetolu oraz cynakalcetu opisano w rozdziale 4.2.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy scenariuszami.

Tabela 37. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów hemodializowanych w 2009 r.	93,27%	Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w 2009 r.
Długość cyklu (w tygodniach)	4,00	Program lekowy
Horyzont czasowy (w latach)	3,00	Opinia ekspertów klinicznych Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w 2009 r.
Liczba podań PAR w ciągu roku	182,63	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®
Liczba podań CIN w ciągu roku	365,25	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mimpara®
Cena hurtowa za miligram CIN	0,803	Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych
		Dane dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny

### Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano, jako kategorie kosztów bezpośrednich medycznych jedynie koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Ze względu na marginalny udział chorych poniżej 18 roku życia wśród osób hemodializowanych nie ograniczono populacji docelowej stosując kryterium włączenia do projektu Programu lekowego dorosłych chorych.

W analizie nie uwzględniono podawania cynakalcetu w przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów stosujących parykalcytol. Słuszność tego założenia argumentuje się tym, że hiperkalcemia jest jednym z przeciwwskazań do stosowania parykalcetylu, a ponieważ jego udział w rynku nie osiągnie 100%, uznano, że osoby z hiperkalcemią przyjmują cynakalcet oddzielnie, nie stosując go w połączeniu z parykalcetylem.

Uwagi Agencji dotyczące dawkowania opisano w rozdziale 4.2.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ostateczne wyliczenie populacji docelowej oparto na danych refundacyjnych dla cynakalcetu. Wnioskodawca nie pokazał wyliczenia populacji na danych epidemiologicznych. W pierwotnym modelu wnioskodawcy znajdowała się opcja pozwalająca na takie obliczenia lecz model zawierał błędy i nie możliwa pełna weryfikacja. Agencja poprosiła o uzupełnienia modelu lecz w przesłanym wraz z uzupełnieniami modelu, opcja szacowania populacji na danych epidemiologicznych już nie występowała. Niemniej jednak takie oszacowanie populacji Agencja uznaje za niewielkie ograniczenie.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy wynosi 3 lata.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Wszystkie założenia są poprawne.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały oparte na opinii ekspertów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Założono, iż zarówno interwencja jak i komparator będą podawane w czasie hemodializoterapii, a więc nie będą ponoszone dodatkowe koszty podania.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w Agencji polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz wartości skrajnych do modelu; sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy; sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania; sprawdzenie czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż wnioskodawca przedstawił wyniki badania ankietowego opartego na ośmiu ankietach, natomiast w załączonym aneksie do analiz przedstawił nazwiska jedynie 3 ekspertów klinicznych. Nie jest możliwa weryfikacja czy wnioskodawca nie podał nazwisk innych ekspertów, od których otrzymał ankiety, czy ankietę została wysłana kilkakrotnie do jednego eksperta.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej (w nawiasie podano wartości minimalną i maksymalną).

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	Rok 1: 17 271 Rok 2: 19 246 Rok 3: 21 404
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 1650 (1630 - 1937) Rok 2: 1705 (1671 - 2176) Rok 3: 1748 (1703 - 2414)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 375 (370 - 440) Rok 2: 774 (759 - 988) Rok 3: 1191 (1160 - 1645)

Liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (czyli pacjenci kwalifikujący się do leczenia parikalceolem i cynakalcetem w ramach programu lekowego) oszacowana przez wnioskodawcę jest zbieżna z informacjami przekazanymi przez ekspertów klinicznych.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący.

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Bez RSS</b>			
Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]			
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>	<b>28 144 396,58</b>	<b>29 067 137,42</b>	<b>29 803 839,73</b>
<b>Z RSS</b>			
Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]			
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>			

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Bez RSS</b>			
Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]			
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>	<b>28 024 604,56</b>	<b>28 819 698,41</b>	<b>29 423 274,25</b>
<b>Z RSS</b>			
Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]			
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>			

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Bez RSS</b>			
Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]			
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>	<b>-119 792,01</b>	<b>-247 439,02</b>	<b>-380 565,48</b>
<b>Z RSS</b>			
Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]			
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>			



Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Paricalcitol Fresenius w populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje obniżenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej) w wersji bez RSS w wariancie prawdopodobnym o 0,12 mln PLN w roku 2015, 0,25 mln PLN w roku 2016 oraz 0,38 mln PLN w roku 2017,

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant minimalny	Bez RSS			
	Koszt parykalcytolu [PLN]			
	Koszt cynaklacetu [PLN]			
	<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>	<b>-118 294,80</b>	<b>-242 590,89</b>	<b>-370 868,31</b>
	Z RSS			
	Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]				
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>				
Wariant maksymalny	Bez RSS			
	Koszt parykalcytolu [PLN]			
	Koszt cynaklacetu [PLN]			
	<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>	<b>-140 580,79</b>	<b>-315 797,09</b>	<b>-525 648,88</b>
	Z RSS			
	Koszt parykalcytolu [PLN]			
Koszt cynaklacetu [PLN]				
<b>ŁĄCZNIE [PLN]</b>				

W wariancie minimalnym w scenariuszu bez RSS inkrementalne wydatki płatnika publicznego obniżą się o 0,12 mln PLN w roku 2015, 0,24 mln PLN w roku 2016 oraz 0,37 mln PLN w roku 2017, natomiast w wersji

W wariancie maksymalnym natomiast w scenariuszu bez RSS inkrementalne wydatki płatnika publicznego obniżą się o 0,14 mln PLN w roku 2015, 0,32 mln PLN w roku 2016 oraz 0,53 mln PLN w roku 2017, natomiast w wersji

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Stwierdzono, iż dawkowanie w największym stopniu wpływa na wyniki BIA, z tego względu wykonano obliczenia własne przedstawiając kilka wariantów dawkowania. Przy wykonywaniu obliczeń własnych zaktualizowano również dane historyczne dotyczące refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (wnioskodawca oparł się na danych do stycznia 2014 r. natomiast w obliczeniach Agencji wykorzystano dane do sierpnia 2014 r.). Na tej podstawie można stwierdzić, iż populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest nieco przeszacowana.

Testowano dwie różne dawki podtrzymujące: dawkę podtrzymującą stanowiącą średnią z górnego zakresu dawkowania wskazanego przez ekspertów tj. 9,2 µg (wariant ten jest spójny z wartościami raportowanymi w badaniu Barton 2003 [średnie iPTH 705±423 pg/ml] o 18-miesięcznym okresie obserwacji, gdzie średnia dawka na podanie wynosiła ok. 9,5 µg) oraz dawkę podtrzymującą z publikacji Mitsopoulos 2006 tj. 4,1 µg.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – obliczenia własne Agencji.

Zmieniony parametr	Kategoria kosztów [PLN]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
		Bez RSS			Z RSS		
dawka podtrzymująca stanowiąca górny zakres dawkowania wskazany przez ekspertów (9,2 µg)	Koszt parykalcytolu						
	Koszt cynaklacetu						
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>1 938 064</b>	<b>3 997 966</b>	<b>6 142 689</b>			
dawka podtrzymująca z publikacji Mitsopoulos	Koszt parykalcytolu						
	Koszt cynaklacetu						

2006 (4,1 µg)	ŁĄCZNIE	-2 229 605	-4 599 377	-7 066 729			
---------------	---------	------------	------------	------------	--	--	--

W zależności od przyjętego dawkowania łączne inkrementalne koszty wahają się w wariancie bez RSS od -2,23 mln PLN w roku 2015, -4,56 mln PLN w roku 2016 oraz -7,07 mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki podtrzymującej z publikacji Mitsopoulos 2006) do 1,94 mln PLN w roku 2015, 4,00 mln PLN w roku 2016 oraz 6,14 mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki stanowiący górny zakres dawkowania wskazany przez ekspertów), natomiast w wariancie z RSS koszty wahają się od [redacted] PLN w roku 2015, [redacted] mln PLN w roku 2016 oraz [redacted] mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki podtrzymującej z publikacji Mitsopoulos 2006) do [redacted] mln PLN w roku 2015, [redacted] mln PLN w roku 2016 oraz [redacted] mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki stanowiący górny zakres dawkowania wskazany przez ekspertów).

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius) stosowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w ramach Wykazu leków refundowanych, w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Wnioskodawca założył utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej. Analiza została wykonana w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej).

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje obniżenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej) w wersji bez RSS w wariancie prawdopodobnym o 0,12 mln PLN w roku 2015, 0,25 mln PLN w roku 2016 oraz 0,38 mln PLN w roku 2017, [redacted] [redacted].

[redacted]. Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, iż wielkość dawkowania jest niepewnym parametrem mającym duży wpływ na wyniki BIA.

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Biorąc pod uwagę, iż dawkowanie jest parametrem, które w największym stopniu wpływa na wysokość wydatków budżetowych, warto rozważyć zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na porozumieniu cenowo-wolumenowym. Takie porozumienie ograniczy ryzyko płatnika związane z niepewnością dotyczącą dawkowania.

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do treści programu lekowego, jednak w swoich opiniach zwracają uwagę na pewne elementy opisu programu, które wymagałyby doprecyzowania lub modyfikacji.

Tabela 45. Uwagi ekspertów klinicznych do programu lekowego.

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Marian Klinger Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	„Według zaleceń piśmiennictwa obie terapie II-liniowe (Mimpara i paricalcitol) należy traktować równorzędnie, a w przypadku braku pełnego efektu terapeutycznego stosować obydwa preparaty w połączeniu. Osobiście przychylam się do tych poglądów w piśmiennictwie, żeby przy początkowym wyborze terapii II-liniowej uwzględnić stężenie wapnia w surowicy i u chorych ze stężeniem wapnia w dolnej połowie zakresu normy (8,5 – 9,5 mg/dl) dawać pierwszeństwo paricalcitolowi, natomiast przy wartościach wapnia w górnej połowie zakresu normy (9,6 – 10,5 mg/dl) lub w przypadkach hiperkalcemii rozpoczynać terapię II-liniową od Mimpari.”  „Nie jest merytorycznie zasadne ograniczanie programu do chorych hemodializowanych. Taki sam dostęp do leczenia powinni mieć chorzy dializowani otrzewnowo, zwłaszcza, że jest to grupa zdecydowanie mniejszościowa i populację docelową oceniam na 60 chorych.”
[redacted]	„Pacjenci w zależności od wskazań (tendencja do wysokich lub niskich stężeń wapnia w surowicy) i tolerancji leku będą mieli wskazania do włączenia parykalcytolu lub cynakalcetu. U części chorych może być stosowana terapia skojarzona oboma preparatami.”

#### Uwagi Agencji

Z zapisów programu lekowego oraz korespondencji MZ z ekspertami klinicznymi na etapie uzgadniania treści programu lekowego wynika, że nie jest przewidziane stosowanie obydwu preparatów, tj. parykalcytolu i

cynakalcetu, u tego samego pacjenta. Niemniej jednak, zarówno ogólnoswiatowe wytyczne postępowania w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (KDIGO 2009) oraz badanie kliniczne z randomizacją IMPACT SHPT zakładają możliwość stosowania tych preparatów w połączeniu. Również Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii, w przesłanej do Agencji opinii, zwraca uwagę na możliwość łączenia obydwu preparatów w przypadku braku efektu terapeutycznego przy stosowaniu jednego z nich. Dlatego też, zdaniem Agencji zasadne wydaje się rozważenie możliwości łącznego stosowania parykalcytolu oraz cynakalcetu w ramach programu lekowego, w uzasadnionych klinicznie przypadkach. Ekspertki kliniczni zwracali również uwagę, iż w projekcie programu lekowego nie zamieszczono informacji o maksymalnej możliwej do stosowania dawce parykalcytolu.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) nie wykazała wzrostu kosztów refundacji, nie ma konieczności przeprowadzania analizy racjonalizacyjnej.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w 2003 -2014, opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, ale tylko w dwóch pośrednio mowa jest o parykalcytolu. Natomiast rekomendacje Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii zalecają stosowanie aktywnych analogów witaminy D nowej generacji obok kalcytriolu, alfakalcydolu w przypadku zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeń PTH w surowicy.

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii Polska 2010</b>	Rozpoznawanie i leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek	Rekomendacja wydana na podst. rekomendacji KDIGO	Przy zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeniach PTH w surowicy należy zastosować jedną z poniższych metod leczenia, opartych na podawaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcytriolu, alfakalcydolu lub <u>aktywnych analogów witaminy D nowej generacji</u>,</li> <li>• kalcymimetyku, szczególnie u chorych po zabiegu (zabiegach) operacyjnych usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakiem/gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, np. niewydolności serca, skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków.</li> </ul>
<b>NICE, 2007 UK</b>	Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z chorobami nerek	Ocena na podstawie PS	Konwencjonalna terapia obejmuje modyfikację diety w celu zmniejszenia spożycia fosforanów, stosowanie związków wiążących fosforany, hydroksylowane sterole witaminy D (kalcytriol i alfakalcidiol) lub syntetyczny analog witaminy D – <b>parykalcytol</b> oraz modyfikację schematu leczenia dializacyjnego.
<b>NKF KDOQI 2003 USA</b>	Wytyczne dotyczące leczenia dot. metabolizmu kostnego i chorób w przewlekłych chorobach nerek	Wytyczne te są oparte na najlepszych dostępnych informacji w momencie publikacji opracowane przez grupę roboczą amerykańskiej Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).	<b>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 5. PChN poddawanych dializom:</b> chorzy leczeni dializami, u których stężenie PTH jest wyższe niż 300 pg/ml (33 pmol/l), powinni przyjmować aktywną formę witaminy D ( <b>np. kalcytriol, alfakalcydol, parykalcytol lub dokserkalcyferol</b> ), aby zredukować stężenie PTH do wartości docelowych 150-300 pg/ml (16,5-33 pmol/l). U chorych, u których skorygowane stężenia wapnia i fosforu w osoczu są nadal powyżej normy, może być uzasadnione wypróbowanie alternatywnych analogów witaminy D, takich jak <b>parykalcytol</b> czy dokserkalcyferol.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Parykalcytol otrzymał pozytywną rekomendację jedynie od szwedzkiego TLV w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Natomiast cynakalcet oprócz pozytywnej opinii TLV w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych, otrzymał również pozytywną rekomendację NICE oraz PBAC w opornej na leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek ze stężeniem iPTH odpowiednio >800 pg/ml (NICE) oraz >500 pg/ml (PBAC). Parykalcytol nie był przedmiotem oceny NICE, a pozostałe rekomendacje dla tego leku były negatywne (tj. AWMSG, PBAC, SMC).

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne

Agencja HTA	PARYKALCYTOL	CYNAKLACET
<b>AWMSG (Walia)</b>	<b>Rok: 2009</b> <u>Zalecenia:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> Paricalcitol (Zemplar) w kapsułkach nie jest rekomendowany do stosowania w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu niewydolności nerek (stadium 3-4) oraz poddawanych hemodializie (stadium 5). Brak wystarczających dowodów przemawiających za skutecznością oraz kosztów-efektywnością.	Brak rekomendacji AWMSG dla cynakalcetu Podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o objęcie refundacją
<b>PBAC (Australia)</b>	<b>Rok: 2011</b> <u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> Finansowanie parykalcytolu w kapsułkach w leczeniu pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i niewydolnością nerek w sytuacji, gdy niewłaściwe jest podawanie kalcytriolu nie jest zasadne z uwagi na brak wystarczających dowodów na skuteczność kliniczną i kosztową-efektywność. <b>Rok: 2009, 2008, 2007</b> <u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> Finansowanie parykalcytolu w iniekcjach oraz kapsułkach u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (stadium 5.) z wtórną nadczynnością przytarczyc poddawanych dializom. Zarówno w pierwszej, jak i ponownej ocenie (2007 i 2009 r.): PBAC odrzucił wniosek z powodu niskiej jakości dowodów naukowych na wyższość parykalcytolu nad kalcytriolem i opierającej się na wynikach tego porównania niepewnej opłacalności.	<b>Rok: 2007, 2006, 2005</b> <u>Zalecenia:</u> rekomendacja pozytywna dla cynakalcet (Sensipar) <u>Uzasadnienie:</u> w 2005 i 2006 wydano negatywne rekomendacje z uwagi na niepewność wyników efektywności klinicznej i kosztowej. W 2007 po ponownej analizie wydano rekomendację pozytywną: leczenie do 6 mcy, pod nadzorem nefrologa, dla pacjentów w 5 stadium PChN i PTH $\geq$ 50pmol/l, opornych na terapię konwencjonalną.
<b>SMC (Szkocja)</b>	<b>Rok: 2008, 2006</b> <u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> finansowanie parykalcytolu w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie nie jest zasadne. Korzyści i działania niepożądane są zbliżone do innych analogów witaminy D, z którą był porównywany. Producent nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia wskazującego na efektywność ekonomiczną tego preparatu.	<b>Rok: 2006, 2005</b> <u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla cynakalcetu (Mimpara) <u>Uzasadnienie:</u> finansowanie cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii nie jest zasadne. Włączenie cynakalcetu do standardowego leczenia z udziałem preparatów wiążących fosforany i / lub witaminy D wpływało na zmniejszenie stężenia parathormonu i było związane z mniejszym ryzykiem złamań w porównaniu do standardowego leczenia. Jednak nie przedstawiono dowodów na kosztową efektywność tego leku.
<b>NICE (UK)</b>	Brak rekomendacji dla leku Parykalcytol	<b>Rok: 2009</b> <u>Zalecenie:</u> rekomendacja <b>negatywna</b> dla rutynowego stosowania cynakalcet (Mimpara); rekomendacja <b>pozytywna</b> dla stosowania cynakalcet (Mimpara) w opornej na leczenie nadczynności przytarczyc chorych ze schyłkową niewydolnością nerek <u>Uzasadnienie:</u> Cynakalcet jest zalecany w leczeniu opornej wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek z wysokimi niekontrolowanym stężeniem iPTH (>800 pg/ml), opornym na leczenie standardowe, normalnym lub wysokim stężeniem wapnia skorygowanego w surowicy oraz w przypadku, gdy przeciwwskazane jest leczenie chirurgiczne.
<b>TLV (Szwecja)</b>	<b>Rok: 2005</b>	<b>Rok: 2005</b>

<p><u>Zalecenie:</u> rekomendacja pozytywna dla parykalcytol (Zemplar)  <u>Uzasadnienie:</u> finansowanie parykalcytolu w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych jest zasadne pod warunkiem obniżenia ceny leku</p>	<p><u>Zalecenie:</u> rekomendują pozytywna dla cynakalcet (Mimpara)  <u>Uzasadnienie:</u> finansowania preparatu Mimpara stosowanego we wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych uznano za zasadne.</p>
---	---

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, 2010		+		Rekomenduje się aktywne analogi witaminy D nowej generacji, można przypuszczać, że chodzi tu o parykalcytol
	UK	NICE, 2007	+			brak
	USA	NKF KDOQI 2003	+			brak
Rekomendacje refundacyjne	Walia	AWMSG 2009			+	Brak wystarczających dowodów przemawiających za skutecznością oraz kosztową-efektywnością parykalcytolu.
	Australia	PBAC 2011			+	Brak wystarczających dowodów przemawiających za skutecznością oraz kosztową-efektywnością parykalcytolu.
	Szkocja	SMC 2008			+	Producent nie wskazał wystarczających dowodów wskazujących na kosztową-efektywność.
	Szwecja	TLV 2005	+			Finansowanie parykalcytolu w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych jest zasadne pod warunkiem obniżenia ceny leku.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	TAK	Lek rozliczany w procedurach szpitalnych	Lek rozliczany w procedurach szpitalnych	NIE
Belgia	NIE		Produkt niedostępny	
Bułgaria	NIE		Produkt niedostępny	
Cypr	NIE		Produkt niedostępny	
Czechy	NIE		Produkt niedostępny	
Dania	NIE		Produkt niedostępny	

<b>Estonia</b>	NIE	Produkt niedostępny		
Finlandia	NIE	Produkt niedostępny		
Francja	NIE	Produkt niedostępny		
Grecja	NIE	Produkt niedostępny		
Hiszpania	NIE	Produkt niedostępny		
Holandia	NIE	Produkt niedostępny		
Irlandia	NIE	Produkt niedostępny		
Islandia	NIE	Produkt niedostępny		
Liechtenstein	NIE	Produkt niedostępny		
<b>Litwa</b>	NIE	Produkt niedostępny		
Luksemburg	NIE	Produkt niedostępny		
<b>Łotwa</b>	NIE	Produkt niedostępny		
Malta	NIE	Produkt niedostępny		
Niemcy	NIE	Produkt niedostępny		
Norwegia	NIE	Produkt niedostępny		
<b>Portugalia</b>	<b>TAK</b>	Lek rozliczany w procedurze dializy	Lek rozliczany w procedurze dializy	NIE
Rumunia	NIE	Produkt niedostępny		
<b>Słowacja</b>	NIE	Produkt niedostępny		
Słowenia	NIE	Produkt niedostępny		
Szwajcaria	NIE	Produkt niedostępny		
Szwecja	NIE	Produkt niedostępny		
<b>Węgry</b>	NIE	Produkt niedostępny		
Wielka Brytania	NIE	Produkt niedostępny		
Włochy	NIE	Produkt niedostępny		


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Paricalcitol Fresenius jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), tj. w Austrii oraz Portugalii. Lek jest rozliczany w ramach procedury szpitalnej, nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka. Rozpatrywany lek jest dostępny w 1 z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>7</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), tj. w Portugalii.

<sup>7</sup> W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

## **11. Opinie ekspertów**

Stanowiska ekspertów klinicznych w kwestii finansowania Paricalcitolu ze środków publicznych są pozytywne. Zwracano uwagę na skuteczność paricalcitolu w hamowaniu wydzielania PTH z przytarczyc oraz selektywność względem receptorów VDR przytarczyc, a tym samym słabsze oddziaływanie na receptor VDR w przewodzie pokarmowym i kościach. Leki stosowane u pacjentów hemodializowanych z podwyższonym PTH mają różnorodne działanie i dlatego często są one stosowane w leczeniu skojarzonym. Finansowanie paricalcitolu ze środków publicznych pozwoli na optymalny dobór terapii.

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Paricalcitol Fresenius w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Marian Klinger Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	„Istnieje wiele danych pochodzących z badań naukowych, że wysokie stężenie parathormonu u osób dotkniętych schyłkową niewydolnością nerek jest istotnym źródłem chorobowości, w konsekwencji przyczyniającym się do zwiększonej śmiertelności. Najprostszym wskaźnikiem występowania wysokoobrotowej choroby kości wskutek wtórnej nadczynności przytarczyc jest podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (po wykluczeniu uszkodzenia wątroby). Toksyczność wysokich stężeń parathormonu nie ogranicza się do powikłań kostnych, ale dotyczy również układu sercowo-naczyniowego, odporności nieswoistej i nabytej.”	Brak	„Fakt toksyczności wysokich stężeń parathormonu jest niepodważalny. Z tego względu podzielam opinię piśmiennictwa [patrz: argumenty przemawiające za finansowaniem] na temat zasadności finansowania paricalcitolu w formie dożylnego preparatu w ramach programu lekowego.”
Prof. dr hab. Andrzej Lemański Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„Paricalcitol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu. Poprzez wybiórczy agonistyczny wpływ na receptory VDR w przytarczycach oraz zwiększenie wrażliwości CaSR w przytarczycach zmniejsza stężenie PTH, nie wywołując istotnego wzrostu stężenia wapnia i fosforu w surowicy.”	Brak	„Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej występujące u pacjentów hemodializowanych wpływają istotnie na chorobowość i śmiertelność w tej grupie chorych. Przyczyną tych zaburzeń jest niewydolność nerek, a sama hemodializa nie jest w stanie skorygować tych zaburzeń, dlatego oprócz leczenia nerkozastępczego stosuje się różne leki mające na celu przywrócenie homeostazy wapniowo-fosforanowej. Leki te mają różnorodne działanie i dlatego bardzo często są one stosowane w leczeniu skojarzonym. Żaden z nich nie jest na tyle skuteczny, żeby był stosowany samodzielnie. Zatem pojawienie się nowego leku (Paricalcitolium), który ma hamować wydzielanie PTH z przytarczyc przy jednoczesnym zmniejszonym wpływie na przewod pokarmowy jest bardzo obiecujące. Ponieważ liczba osób hemodializowanych rośnie, znalezienie optymalnej terapii powinno być głównym celem systemu opieki zdrowotnej; w tym ujęciu lek ten powinien być współfinansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.”
	„Paricalcitol F powinien być finansowany ze środków publicznych, gdyż badania wykazały, że obniża stężenia PTH, prowadzi do normalizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, przez co może zmniejszać powikłania mineralno-kostne u chorych dializowanych. Pozwala uniknąć inwazyjnego zabiegu, jakim jest paratyreoidektomia.”	„Dotychczas, żadne farmakologiczne postępowanie, nie wykazało redukcji śmiertelności chorych dializowanych, aczkolwiek wiele badań wykazuje związek śmiertelności chorych dializowanych z wysokim stężeniem PTH i fosforu w surowicy krwi.”	„Zgodnie z zaleceniami KDIGO z Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Nefrologii wtórna nadczynność przytarczyc powinna być leczona. Nieleczona prowadzi do zaburzeń parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, złamań kostnych, zwapnień pozaszkieletowych przede wszystkim w naczyniach i mięśniu sercowym, co przyczynia się do zwiększonej śmiertelności sercowo-naczyniowej chorych dializowanych. W celu obniżenia znacznie podwyższonego stężenia PTH zaleca się stosowanie aktywnych metabolitów Wit D (kalcytriol) lub jej analogów (parykalcytol) albo kalcymimetyków (cynakalcect) a także kojarzenia pochodnych wit D z cynakalcectem. Parykalcytol jest analogiem Wit D działającym poprzez receptory VDR na różnych komórkach, w tym przytarczyc. W porównaniu z kalcytriolem, parykalcytol znacznie słabiej działa na receptor VDR w przewodzie pokarmowym i kościach przez co nie powoduje zwiększonego wchłaniania wapnia i fosforu z przewodu pokarmowego i nie powoduje mobilizacji wapnia z kości. Podawany dożylnie zapewnia u chorych dializowanych 100% biodostępność. Parykalcytol jako skuteczny analog witaminy D obniżający poziom PTH powinien być refundowanych dla polskich pacjentów na równi z cynakalcectem. Są to alternatywne metody leczenia i w zależności od wskazań pacjent powinien mieć dostęp do jednej z dwóch terapii.”



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius (Paracalcitolium), 5 µg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek, kod EAN: 5909990942060 w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”. Deklarowany poziom odpłatności: bezpłatny. Wnioskodawca przedstawił propozycję RSS. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA.

Substancja lecznicza parykalcytol (nazwa handlowa: Zemplar) była przedmiotem oceny Rady Przejrzystości i otrzymała negatywną opinię.

### Problem zdrowotny

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) to przeważnie odwracalne zaburzenie wydzielania parathormonu (PTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, polegające na jego zwiększonej sekrecji. Stan ten występuje wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc spowodowanego obniżeniem stężenia tego jonu w surowicy krwi. Wtórna nadczynność przytarczyc jest najczęściej spotykana u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (*Szczeklik 2011*).

### Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w farmakoterapii wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, stosuje się kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji, kalcymimetyki.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się w I linii na metabolitach witaminy D (alfakalcydolu oraz kalcytriol) i preparatach wiążących fosfor, w II linii zaś na cynakalcecie. W przypadku oporności na farmakoterapię, stosuje się paratyreoidektomię, czyli chirurgiczne usunięcie przytarczyc (III linia). Parykalcytol będzie zastępował najprawdopodobniej cynakalceci.

Z ww. substancji czynnych, finansowane ze środków publicznych w Polsce są alfakalcydol (2 prezentacje) w ramach refundacji aptecznej oraz CIN w ramach programu terapeutycznego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych.

### Skuteczność

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu *i.v.* i cynakalceci w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (poziom PTH  $\geq 500$  pg/ml) w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5 u pacjentów hemodializowanych. Do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT (IMPACT SHPT), oraz do analizy skuteczności praktycznej: 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (Brancaccio 2011 oraz Schumock 2011) w odniesieniu do dłuższych okresów obserwacji oraz 7 badań jednoramiennych (Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Llach 2001, Tonbul 2012). Ponadto włączono 2 badania typu *switch*: Mittman 2006 (publikacja Mittman 2010) oraz Vulpio 2011.

Celu tego nie udało się w pełni zrealizować, gdyż jedyne odnalezione badanie kliniczne porównujące bezpośrednio oceniane technologie, obejmowało inną populację: do badania włączani byli pacjenci z  $iPTH=300-800$ , a więc w mniej zaawansowanym stadium choroby.

### Skuteczność kliniczna

Badanie IMPACT SHPT, na którym oparto analizę kliniczną, było randomizowaną próbą kliniczną bez zaślepienia, obejmowało zaledwie 126 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 28 tygodni. Ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów), z wykorzystaniem metody PP. Z uwagi na te i inne ograniczenia badania bezpośrednio porównującego PAR i CIN, mimo istotnej statystycznie przewagi w wynikach skuteczności dla tego pierwszego, autorzy raportu wnioskodawcy zdecydowali się na konserwatywne wnioskowanie na temat wyników analizy klinicznej i uznanie ocenianych technologii za porównywalne.

W badaniu IMPACT SHPT wykazano istotną statystycznie przewagę parykalcytolu *i.v.* nad CIN w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (odsetek chorych, którzy osiągnęli pożądane stężenie  $iPTH$  między 150–300 pg/ml). Ponadto skuteczność PAR *i.v.* została potwierdzona istotnie

statystycznie wyższym odsetkiem chorych, u których osiągnięto redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50% w czasie 21 - 28 tygodni. Podsumowując krótko wyniki analizy w odniesieniu do badania IMPACT SHPT dla większości punktów końcowych dotyczących ocenianych parametrów biochemicznych wskazują na istotnie wyższą skuteczność parykalcytolu *i.v.* względem cynakalcetu. Jedynie wyniki dotyczące zmiany skorygowanego stężenia wapnia, skorygowanego iloczynu wapniowo fosforanowego oraz zmiany stężenia FGF-23 wskazują przewagę cynakalcetu.

### Skuteczność praktyczna

Natomiast podsumowując skuteczność praktyczną w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, dot. oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (badanie Brancaccio 2011) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem *i.v.* oraz cynakalcetem w czasie 18 miesięcy. Ponadto wykazano, że częstość przeprowadzania paratyreidektomii jest istotnie statystycznie niższa w grupie PAR w porównaniu do grupy CIN natomiast w odniesieniu do czasu do przeprowadzenia tego zabiegu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami (Schumock 2011).

### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki uzyskane na podstawie badania *IMPACT SHPT* wskazują, że profil bezpieczeństwa PAR oraz CIN w okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca (28 tygodni) w większości nie wykazuje istotnie statystycznych różnic. Istotne statystycznie różnice na korzyść parykalcytolu wykazano w odniesieniu do częstości występowania nudności oraz hipokalcemii oraz brak przewagi w zakresie częstości występowania hiperkalcemii.

Ocena bezpieczeństwa parykalcytolu dokonana na podstawie badań jednoramiennych zarówno dla 6 miesięcy dla okresu obserwacji wynoszącego ponad 13 miesięcy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych utrzymywała się w zakresie od 21 do 26% chorych, a ciężkich zdarzeń niepożądanych na poziomie 12% chorych. Działania niepożądane odnotowano u 13% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji, a ciężkie działania niepożądane u 4% chorych. Wśród działań niepożądanych odnotowanych u ponad 1% chorych wskazano jedynie pogorszenie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemię (2,2% chorych).

Na podstawie przeprowadzonych analiz wnioskodawca wnioskuje o udowodnionej skuteczności parykalcytolu vs CIN w populacji chorych na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek oraz o korzystnym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Jest to podejście konserwatywne.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddanych hemodializie. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), co uzasadniono przyjęciem założenia o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością parykalcytolu a cynakalcetu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (równoznacznej z perspektywą wspólną) w 3-letnim horyzoncie czasowym, odpowiadającym średniemu okresowi trwania dializoterapii. Uwzględniono jedynie koszty leków, pozostałe koszty uznając za nieróżnicujące. Wnioskodawca założył, że parykalcytol zostanie umieszczony w odrębnej grupie limitowej.

Wyniki wariantu podstawowego analizy wskazują, że stosowanie PAR wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie CIN. Koszt całkowity stosowania PAR w wariantcie z RSS oszacowano na [REDACTED] PLN, w wariantcie bez RSS na [REDACTED] PLN, z kolei koszt całkowity stosowania CIN na ok. 47 tys. PLN. Koszt inkrementalny w wariantcie podstawowym z RSS oszacowano na [REDACTED], a w wariantcie bez RSS na - [REDACTED]. Maksymalną cenę PAR w wariantcie podstawowym i bez uwzględniania RSS oszacowano na 293,92 PLN, a w wariantcie uwzględniającym RSS na 301,60 PLN.

Podstawowym zastrzeżeniem do analizy wnioskodawcy jest brak przetestowania w ramach analizy wrażliwości innych sposobów dostosowywania dawki oraz ustalania dawki na podstawie innych źródeł danych. Wartości dawek inicjujących, dawek podtrzymujących oraz średnich dawek raportowanych w badaniach (*Llach 2001, Barton 2003, Mitsopoulos 2006, Tonbul 2012*) nie są spójne, w tym również pomiędzy badaniami o zbliżonych wartościach wyjściowego iPTH. Ponieważ zmiany dawkowania PAR w sposób istotny wpływają na wyniki analizy to wnioskowanie na temat opłacalności PAR względem CIN na podstawie analizy wnioskodawcy obarczone jest znaczną niepewnością.

W ramach obliczeń własnych Agencji dodano wariant analizy wrażliwości z wykorzystaniem wartości górnego zakresu dawki wskazanej przez ekspertów (9,2µg) jako wartości dawki podtrzymującej. Koszt

inkrementalny dla wariantu z RSS i bez RSS wyniósł odpowiednio [redacted] PLN oraz 14 955,70 PLN, a cena maksymalna [redacted] PLN oraz 220,46 PLN.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius®) stosowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w ramach Wykazu leków refundowanych, w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Wnioskodawca założył utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej. Analiza została wykonana w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej).

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje obniżenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej) w wersji bez RSS w wariantcie prawdopodobnym o 0,12 mln PLN w roku 2015, 0,25 mln PLN w roku 2016 oraz 0,38 mln PLN w roku 2017, [redacted]. Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, iż wielkość dawkowania jest niepewnym parametrem mającym duży wpływ na wyniki BIA.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Agencja nie zgłasza uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Biorąc pod uwagę, iż dawkowanie jest parametrem, które w największym stopniu wpływa na wysokość wydatków budżetowych, warto rozważyć zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na porozumieniu cenowo-wolumenowym. Takie porozumienie ograniczy ryzyko płatnika związane z niepewnością dotyczącą dawkowania.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ogólnoświatowe wytyczne postępowania w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (KDIGO 2009) oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na możliwość łącznego podawania parykalcytolu oraz cynakalcetu w celu osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego. Dlatego też, zdaniem Agencji zasadne wydaje się rozważenie możliwości łącznego stosowania tych preparatów w ramach programu lekowego, w uzasadnionych klinicznie przypadkach.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, ale tylko w dwóch pośrednio mowa jest o parykalcytolu. Natomiast rekomendacje Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii zalecają stosowanie aktywnych analogów witaminy D nowej generacji (parykalcytol) obok kalcytriolu, alfa-kalcydolu w przypadku zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeń PTH w surowicy.

Parykalcytol otrzymał pozytywną rekomendację jedynie od szwedzkiego TLV w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Parykalcytol nie był przedmiotem oceny NICE, a pozostałe rekomendacje dla tego leku były negatywne (tj. AWMSG, PBAC, SMC).

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>Barton Pai 2003</b>	Barton Pai A., Lin S., Arruda J.A.L., i in., <i>Long-term therapy with paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients</i> . International Journal of Artificial Organs. 26 (6) (pp 484-490), 2003
<b>Biggar 2014</b>	Biggar P., Kovarik J., Klausner-Braun R., i in., <i>Paricalcitol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: A German-Austrian, single-arm, openlabel, prospective, noninterventional, observational study</i> . Nephron - Clinical Practice. 126 (1) (pp 39-50), 2014
<b>Brancaccio 2011</b>	Brancaccio D., Cozzolino M., Cannella G., <i>Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality</i> , Blood Purification 2011; 32(2): 124-132
<b>Cheng 2012</b>	Cheng J., Zhang W., Zhang X., Li X., Chen J. <i>Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis</i> . Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Mar;7(3):391-400
<b>ChPL PAR</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius
<b>ChPL CIN</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Mimpara
<b>Cozzolino 2014</b>	Cozzolino M., Ketteler M., Martin K.J., i in., <i>Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: Results of the IMPACT-SHPT study</i> . Nephrology Dialysis Transplantation. 29 (4) (pp 899-905), 2014
<b>Dennis 2011</b>	Dennis V.C., Albertson G.L. <i>Doxercalciferol treatment of secondary hyperparathyroidism</i> . Annals of Pharmacotherapy. 40 (11) (pp 1955-1965), 2006
<b>FDA 2009</b>	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182225.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182225.htm</a>
<b>Fernstrom 2011</b>	Fernstrom A., Giaever J., Granroth B., i in., <i>Achievement of recommended treatment targets for bone and mineral metabolism in haemodialysis patients using paricalcitol: An observational study</i> . Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 45 (3) (pp 196-205), 2011
<b>Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, Polska, 2010</b>	Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek -uaktualnienie 2007. Nefrologia i Dializoterapia Polska. 2007; 11(2):45–52.
<b>Han 2013</b>	Han T., Rong G., Quan D., Shu Y., i in., <i>Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease</i> . Biomed Res Int. 2013;2013:320560
<b>Hudson 2006</b>	Hudson JQ. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: focus on clinical consequences and vitamin D therapies. The Annals of Pharmacotherapy. 2006; 40(9):1584–1593.
<b>IMPACT SHPT (Ketteler 2012a)</b>	Ketteler M., Martin K.J., Cozzolino M., i in., <i>Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study</i> . Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 27 (5) (pp 1942 1949), 2012.
<b>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</b>	Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;
<b>Izquierdo 2012</b>	Izquierdo M.J., Cavia M., Muñoz P., i in., <i>Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients</i> . BMC Nephrol. 2012 Nov 27;13:159.
<b>Joy 2007</b>	Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP. 2007; 13(5):397–411.
<b>KDIGO 2009</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes, <i>KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)</i> , Official journal of the International Society of Nephrology, August 2009, volume 76, supplement 113.
<b>Ketteler 2012</b>	Ketteler M., Martin K.J., Wolf M. i in., <i>Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: Results of the IMPACT SHPT study</i> . Nephrology Dialysis Transplantation. 27 (8) (pp 3270-3278), 2012
<b>Lindberg 2001</b>	Lindberg J, Martin KJ, González EA, et al. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. Clinical Nephrology. 2001; 56(4): 315–323.
<b>Llach 1998</b>	Llach F, Keshav G, Goldblat MV, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients by a novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 1998; 32(2 Suppl 2):S48–54.
<b>Llach 2001</b>	Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2001; 38 (5 Suppl 5):S45–50.
<b>Mitsopoulos 2006</b>	Mitsopoulos E., Zanos S., Ginikopoulou E. i in., <i>Initial Dosing of Paricalcitol Based on PTH Levels in Hemodialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism</i> , American Journal of Kidney Diseases 2006, 48(1): 114-121
<b>Mittman 2006</b>	Mittman N., Khanna R., Rani S. i in., <i>Paricalcitol therapy for secondary hyperparathyroidism in patients</i>

## „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

	<i>on maintenance hemodialysis previously treated with calcitriol: A single-center crossover study.</i> <i>Kidney International.</i> 70 (SUPPL. 104) (ppS64-S67), 2006
<b>Mittman 2010</b>	Mittman N., Desiraju B., Meyer K.B., i in., <i>Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2 year, single-center crossover study,</i> <i>Kidney Int</i> 2010; 78 (Suppl 117): S33– S36.
<b>NICE 2007</b>	NICE. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. <a href="http://publications.nice.org.uk/cinacalcet-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-patients-with-end-stage-renal-ta117">http://publications.nice.org.uk/cinacalcet-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-patients-with-end-stage-renal-ta117</a> (5.1.2012). <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11608/33857/33857.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11608/33857/33857.pdf</a>
<b>NKF KDOQI 2003</b>	National Kidney Foundation, <i>KDOQI: Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease,</i> <a href="http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/index.htm">http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/index.htm</a> (data dostępu: 21.04.2014 r.)
<b>NKF KDOQI 2005</b>	National Kidney Foundation, <i>KDOQI: Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease,</i> <a href="http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/index.htm">http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/index.htm</a> (data dostępu: 21.04.2014 r.)
<b>Palmer 2009</b>	Palmer S.C., McGregor D.O., Craig J.C., i in., <i>Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis,</i> <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> (4), 2009
<b>Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce</b>	Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, et al. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2008. Gdańsk 2010
<b>Robinson 2005</b>	Robinson DM, Scott LJ. Paricalcitol: a review of its use in the management of secondary hyperparathyroidism. <i>Drugs.</i> 2005; 65(4):559–576.
<b>Saliba</b>	Saliba W., El-Haddad B., <i>Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment,</i> <a href="https://ssl.wum.edu.pl/content/22/5/DanalInfo=.awxyCnfhmuly2s+574">https://ssl.wum.edu.pl/content/22/5/DanalInfo=.awxyCnfhmuly2s+574</a> (data dostępu: 21.04.2014 r.)
<b>Schumock 2011</b>	Schumock G.T., Walton S.M., Lee T.A., i in., <i>Comparative effectiveness of paricalcitol versus cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis.</i> <i>Nephron - Clinical Practice.</i> 117 (2) (pp c151-c159), 2011
<b>Shram 2014</b>	Sharma A., Marshall T.S., Khan S.S. i in., <i>Cost Effectiveness of Paricalcitol Versus Cinacalcet with Low-Dose Vitamin D for Management of Secondary Hyperparathyroidism in Haemodialysis Patients in the USA,</i> <i>Clin Drug Investig</i> (2014) 34:107-115.
<b>Tonbul 2012</b>	Tonbul H.Z., Solak Y., Atalay H., i in., <i>Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study.</i> <i>Renal failure YR: 2012 VL: 34 NO: 3 PG: 297-303.</i>
<b>Vulpio 2011</b>	Vulpio C., Maresca G., Distasio E., i in., <i>Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: Responsiveness is related to parathyroid gland size.</i> <i>Hemodial Int.</i> 2011 Jan 12
<b>Zheng 2013</b>	Zheng Z., Shi H., Jia J., Li D., Lin S. <i>Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies.</i> <i>BMC Nephrol.</i> 2013 Sep 25;14:199
<b>AWMSG 2009</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Report: Paricalcitol (Zemplar®) capsules for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency,</i>
<b>PBAC 2011</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <i>Paricalcitol, capsule, 1 microgram and 2 micrograms, Zemplar®;</i> March 2011
<b>PBAC 2009</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <i>Paricalcitol, injection, 2 micrograms in 1 mL and 5 micrograms in 1 mL; capsules, 1 microgram, 2 micrograms, Zemplar®;</i> March 2009
<b>PBAC 2008</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <i>Paricalcitol, capsules, 1 microgram, 2 micrograms and 4 micrograms, Zemplar®;</i> March 2008
<b>PBAC 2007a</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <i>Paricalcitol, capsules, 1 microgram, 2 micrograms and 4 micrograms, Zemplar®;</i> July 2007
<b>PBAC 2007b</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <i>Cinacalcet hydrochloride, tablets, 30 mg, 60 mg and 90mg, Sensipar®;</i> November 2007
<b>PBAC 2006</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Cinacalcet Hydrochloride, tablets, 30 mg, 60 mg and 90mg, Sensipar®;</i> July 2006
<b>PBAC 2005</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <i>CINACALCET HYDROCHLORIDE, tablets, 30 mg, 60 mg, 90 mg, Sensipar®;</i> November 2005
<b>NICE 2009</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence, Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy</i>
<b>SMC 2008</b>	Scottish Medicine Consortium; NHS Scotland; Re-Submission; <i>Paracalcitolparicalcitol, 5 micrograms/ml and 10 micrograms/ml solution for injection (Zemplar®);</i> 06 June 2008,
<b>SMC 2008b</b>	Scottish Medicines Consortium; <i>Paricalcitol, capsules 1,2 and 4 micrograms (Zemplar®);</i> No. (478/08); 06 June 2008
<b>SMC 2006a</b>	Scottish Medicine Consortium; NHS Scotland; <i>Paracalcitolparicalcitol, 5 micrograms/ml and 10 micrograms/ml solution for injection (Zemplar®);</i> 7 July 2006
<b>SMC 2006b</b>	Scottish Medicines Consortium; <i>Cinacalcet 30mg, 60mg and 90mg tablets (Mimpara®);</i> No. (169/05); 10 March 2006
<b>SMC 2005</b>	Scottish Medicines Consortium; <i>Cinacalcet 30mg, 60mg and 90mg tablets (Mimpara®)</i> No. (169/05); Amgen; 8 April 2005

<b>TLV 2005a</b>	TLV, LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT, 1430/2004, 2005-03-02, <a href="http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2005/BES_051107_zemplar.pdf">http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2005/BES_051107_zemplar.pdf</a>
<b>TLV 2005b</b>	TLV, LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT, 1620/2005, 2005-11-07 <a href="http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2005/BES_050302_mimpara.pdf">http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2005/BES_050302_mimpara.pdf</a>

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa 2014
- Zal. 2. Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa 2014
- Zal. 3. Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa 2014
- Zal. 4. Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, Aneks do raportu HTA Wersja 1.0, [REDACTED] Warszawa 2014